

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

Utilización de injertos hepáticos de donantes octogenarios en trasplante hepático: análisis comparativo con injertos de donantes menores de 65 años

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Félix Cambra Molero

Directores

**Carlos Jiménez Romero
Enrique Moreno González
Jorge Calvo Pulido**

Madrid, 2017

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE
MADRID**

**FACULTAD DE
MEDICINA**

**Departamento de
Cirugía**



**UTILIZACIÓN DE INJERTOS HEPÁTICOS DE
DONANTES OCTOGENARIOS EN TRASPLANTE
HEPÁTICO. ANÁLISIS COMPARATIVO CON
INJERTOS DE DONANTES MENORES DE 65 AÑOS**

**TESIS
DOCTORAL**

FÉLIX CAMBRA MOLERO

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



**UTILIZACIÓN DE INJERTOS HEPÁTICOS DE
DONANTES OCTOGENARIOS EN TRASPLANTE
HEPÁTICO. ANÁLISIS COMPARATIVO CON
INJERTOS DE DONANTES MENORES DE 65 AÑOS**

TESIS DOCTORAL

Félix Cambra Molero

DIRECTORES

Prof. Carlos Jiménez Romero

Pof. Enrique Moreno González

Prof. Jorge Calvo Pulido

Madrid, 2015

TÍTULO

“Utilización de injertos hepáticos de donantes octogenarios en trasplante hepático. Análisis comparativo con injertos de donantes menores de 65 años”

DIRECTORES

Prof. Carlos Jiménez Romero

Prof. Enrique Moreno González

Prof. Jorge Calvo Pulido

CENTRO

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina.

Departamento de Cirugía

AÑO 2015

INFORME DEL DIRECTOR/ES DE LA TESIS	
Nombre	DNI
CARLOS JIMENEZ ROMERO	4537200J
	@
	luiscarlos.jimenez@salud.mad
centro	DEPARTAMENTO DE CIRUGIA.FACULTAD DE MEDIICINA.UCM
Nombre	DNI
ENRIQUE MORENO GONZALEZ	359490T
	@
	enrique.moreno@salud.madrid.org
Centro	DEPARTAMENTO DE CIRUGIA.FACULTAD DE MEDICINA.UCM
Nombre	DNI
JORGE CALVO PULIDO	50853685H
	@
	jcalvopulido@outlook.es
Centro	DEPARTAMENTO DE CIRUGIA.FACULTAD DE MEDICINA.UCM

EVALUADORES ESPECIALISTAS EN LA MATERIA	
Nombre	ID.N.I
IAGO JUSTO ALONSO	77406247T
Centro	DEPARTAMENTO DE CIRUGIA.FACULTAD DE MEDICINA.UCM
Nombre	ID.N.I
ADOLFO GARCIA GUTIERREZ	44263834N
Centro	DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA.FACULTAD DE MEDICINA.UCM

APROBACIÓN DEL DEPARTAMENTO/COMISIÓN RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE POSTGRADO
<p>A la vista de los informes emitidos por los Directores de la Tesis, así como los informes de los especialistas indicados en los apartados anteriores, se autoriza la admisión a trámite de la Tesis Doctoral, enviándose a esa Comisión de Doctorado, para la designación y nombramiento del Tribunal, dando conformidad a la siguiente documentación que se adjunta:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Informe del cumplimiento de los criterios establecidos para garantizar la calidad de la tesis. * Informes favorables de los especialistas indicados. * Informe del Director/res de la Tesis Doctoral. * Informes de idoneidad de cada uno de los miembros del tribunal de la propuesta realizada. <p>Fecha _____ Fdo: _____</p>

Este apartado unicamente deberá cumplimentarse cuando corresponda	
<input type="checkbox"/> FORMATO PUBLICACIONES	<input type="checkbox"/> AUTORIZACIÓN PRESENTACIÓN EN IDIOMA _____
<input type="checkbox"/> MENCIÓN EUROPEA	<input type="checkbox"/> SE AUTORIZA LA ACTUACIÓN DE VOCALES (MÁXIMO 2) POR VIDEOCONFERENCIA
Conforme:	Fdo: _____



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Félix Cambra Molero
Título de la Tesis	Utilización de injertos hepáticos de donantes octogenarios en trasplante hepático. Análisis comparativo con injertos de donantes menores de 65 años
Facultad o Centro	Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Luis Carlos Jiménez Romero
Centro al que pertenece y dirección	Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Plaza de Ramón y Cajal/N 28040 Madrid
D.N.I./Pasaporte	4537.200-J
e-mail	carlos.jimenez@inforboe.es

	VALORACION DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia. Resultados	X			
Discusión y Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

La tesis realizada por Félix Cambra Molero con el título " Utilización de injertos hepáticos de donantes octogenarios en trasplante hepático. Análisis comparativo con injertos de donantes menores de 65 años " reúne en cuanto a originalidad, metodología y diseño las condiciones necesarias para ser presentada ante un tribunal para su evaluación, siendo las conclusiones obtenidas de gran interés para su aplicación en el ámbito clínico.

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Organo responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, por su estudio y aprobación en la admisión o trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse el informe de la documentación recibida o la Comisión de Doctorado por la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Félix Cambra Molero
Título de la Tesis	Utilización de injertos hepáticos de donantes octogenarios en trasplante hepático. Análisis comparativo con injertos de donantes < 65 años
Facultad o Centro	Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Enrique Moreno González
Centro al que pertenece y dirección	Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Plaza de Ramón y CajalS/N 28040 Madrid
D.N.I./Pasaporte	359490-T
e-mail	enrique.moreno@salud.madrid.org

	VALORACION DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión y Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Don Félix Cambra Molero, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo "Utilización de injertos hepáticos de donantes octogenarios en trasplante hepático. Análisis comparativo con injertos de donantes menores de 65 años", que a nuestro juicio reúne las condiciones para optar al Grado de Doctor.

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.

Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Félix Cambra Molero
Título de la Tesis	Utilización de injertos hepáticos de donantes octogenarios en trasplante hepático. Análisis comparativo con injertos de donantes < 65 años
Facultad o Centro	Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Jorge Calvo Pulido
Centro al que pertenece y dirección	Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Plaza de Ramón y Caja! S/N 28040 Madrid
D.N.I./Pasaporte	50853685H
e-mail	jcalvopulido@outlook.es

	VALORACION DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Orinalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión y Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

El doctorando ha elegido como tema de su tesis doctoral la revisión de los resultados del trasplante hepático con injertos procedentes de una población que otrora eran desestimados por entender que no servían siendo los resultados peores.

La época que vivimos de carestía de donantes y el incremento en la demanda, hace que la mortalidad de los receptores se vea aumentada en la lista de espera al tiempo que éstos se trasplantan en peores condiciones, lo que en cierta manera ha obligado a nuestro grupo a su utilización, habiendo conseguido mejorar los resultados con estos injertos equiparándolos a los de los pacientes trasplantados con injertos procedentes de donantes más jóvenes.

Hoy en día casi ningún grupo con problemas en la lista de espera para trasplante se plantea la no utilización de este tipo de donantes y es aplicada por la mayor parte de ellos, a pesar de que no haya grandes experiencias publicadas en la literatura.

Por otro lado, el doctorando ha participado activamente en el programa de trasplante de este Centro, acumulando una importante y dilatada experiencia en el cuidado de dichos enfermos, convirtiéndolo en un verdadero experto en la materia.

Los resultados de este trabajo son de gran relevancia clínica, pues, evidencian los buenos resultados obtenidos por nuestro grupo, avalando su uso para el trasplante hepático, al tiempo que permite un máximo aprovechamiento de un bien tan escaso y preciado.

Creo que la importante experiencia acumulada por nuestro grupo, puede servir de ejemplo a otros, que han mostrado reticencias, bien por ausencia de presión en sus listas de espera o miedo a empeorar sus resultados.

Doctoral.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

El trabajo está bien planteado y metodológicamente es intachable. Los objetivos, tanto el principal como los secundarios, están claramente marcados y las conclusiones contestan de manera clara a los objetivos planteados. Los resultados son claros y no existen redundancias innecesarias entre aquellos expresados en las tablas y los expresados en el texto escrito. La discusión está bien estructurada, lidiando con aquellos puntos más significativos de los resultados. Formalmente, el estilo literario es apropiado al lenguaje científico, claro y sin artificios que dificulten la lectura. Globalmente, un trabajo de investigación muy relevante.

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Organo responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis

Doctoral.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Enrique Moreno González, Catedrático de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital “Doce de Octubre”, director de esta tesis, por haberme permitido realizar este trabajo y por sus enseñanzas en la cirugía general y en el trasplante de órganos abdominales.

Al Dr. Carlos Jiménez Romero, Jefe de Sección del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital “Doce de Octubre” y Profesor Titular de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid y director de esta tesis. Sin su plena dedicación, constancia, ideas y paciencia, este proyecto no habría sido posible. Así como mi agradecimiento a su apoyo y cariño desde mi primer día de formación hasta la fecha.

A los Drs. Jorge Calvo Pulido y Alejandro Manrique Municio, Médicos Adjuntos del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital “Doce de Octubre”, adjuntos responsables de mi formación durante mi etapa de residente, quienes demostraron una paciencia extrema durante la misma y actualmente les puedo considerar amigos de verdad así como el orgullo de compartir a su lado duras jornadas de trabajo en la actualidad. Les agradezco toda su ayuda constante e incondicional en casi todos los aspectos de mi vida.

Al Dr. Iago Justo Alonso, médico adjunto del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital “Doce de

Octubre” y “residente pequeño”, por su amistad y cariño cultivada con tantas horas de compañía mutua en los peores momentos de nuestra formación así como en los pocos de libertad. Nunca le agradeceré suficiente su capacidad de sacrificio y trabajo sin perder en ningún momento el ánimo. Al Dr. Óscar Caso, médico adjunto del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital “Doce de Octubre”, que aunque más tarde, trajo consigo un aire nuevo y vino a completar el trío durante nuestra formación no perdiendo en ningún momento tampoco el ánimo y aportando tesón, trabajo y ganas de evolucionar. Otro miembro del servicio al que puedo considerar amigo.

Al Servicio de Epidemiología del Hospital “Doce de Octubre”, en especial al Dr. David Lora por su ayuda en el análisis estadístico de los datos recogidos y por sus enseñanzas en la interpretación de los mismos.

A todos los médicos del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital “Doce de Octubre” que han estado atentos al desarrollo de este trabajo, tanto por sus enseñanzas como por su ayuda prestada.

Finalmente, mi agradecimiento a mi familia, a mis padres a quienes les debo agradecer por delante del resto el estar donde me encuentro ahora mismo gracias a sus sacrificios personales desde que tengo uso de razón, a mi hermana, y especialmente a mi hijo por demostrarme día a día, a pesar de su edad, que si luchas no está nada preestablecido y si te lo propones se puede ganar.

ABREVIATURAS

- ACVA: accidente cerebrovascular agudo
- AGD: arteria gastroduodenal
- AML: arteria mesentérica inferior
- AMS: arteria mesentérica superior
- AP: actividad de protrombina
- AZA: azatioprina
- Br: bilirrubina
- CBP: cirrosis biliar primaria
- CBS: cirrosis biliar secundaria
- CEP: colangitis esclerosante primaria
- CHC: carcinoma hepatocelular
- CMV: citomegalovirus
- CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
- Cr: Creatinina
- CTPH: colangiografía transparieto-hepática
- CyA: ciclosporina
- DPC: donación por parada cardíaca
- DM: diabetes mellitus
- TIPS: derivación porto-sistémica percutánea intrahepática
- DRI: donor risk index
- FHF: fallo hepático fulminante

- FPI: fallo primario del injerto
- FRA: fracaso renal agudo
- GC: gasto cardiaco
- GCS: Glasgow coma scale
- HTA: hipertensión arterial
- HTP: hipertensión portal
- IAM: infarto agudo de miocardio
- ICN: inhibidores de la calcineurina
- IHA: insuficiencia hepática aguda
- IMC: índice de masa corporal
- IMS: inmunosupresión
- IR: isquemia-reperfusión (lesión)
- K: potasio
- LHD: lóbulo hepático derecho
- LHI: lóbulo hepático izquierdo
- MELD: model for end-stage liver disease
- MMF: micofenolato mofetilo
- Na: sodio
- NE: nutrición enteral
- NPT: nutrición parenteral total
- PAF: polineuropatía amiloidótica familiar
- PBE: peritonitis bacteriana espontánea

- PCP: presión capilar pulmonar
- PCR: parada cardiorrespiratoria
- PVC: presión venosa central
- QETA: quimioembolización transarterial
- RF: radiofrecuencia
- RzA: rechazo agudo
- RzC: rechazo crónico
- RCP: reanimación cardiopulmonar
- RETH: Registro Español de Trasplante Hepático
- RF: radiofrecuencia
- RM: resonancia magnética
- RT: radioterapia
- RVS: respuesta viral sostenida
- SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo
- SNY: sonda nasoyeyunal
- TAD: tensión arterial diastólica
- TAH: trombosis de la arteria hepática
- TAM: tensión arterial media
- TCE: traumatismo craneoencefálico
- TGI: tracto gastrointestinal
- TIC: tiempo de ischemia caliente
- TIF: tiempo de ischemia fría
- TH: trasplante hepático

- THDV: trasplante hepático con donante vivo
- TNE: tumor neuroendocrino
- TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado o tiempo de cefalina
- UCI: unidad de cuidados intensivos
- UNOS: United Network for Organ Sharing
- VEB: virus de Epstein-Barr
- VHB: virus de la hepatitis B
- VHC: virus de la hepatitis C
- VHD: virus de la hepatitis delta
- VHS: virus del herpes simple
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
- VMS: vena mesentérica superior
- VVZ: virus varicela-zoster

RESUMEN

UTILIZACIÓN DE INJERTOS HEPÁTICOS DE DONANTES OCTOGENARIOS EN TRASPLANTE HEPÁTICO. ANÁLISIS COMPARATIVO CON INJERTOS DE DONANTES MENORES DE 65 AÑOS

Introducción

El trasplante de hígado (TH) es el procedimiento universalmente aceptado para los pacientes que padecen una patología crónica o aguda hepática que amenaza la vida, hepatocarcinoma y varias enfermedades metabólicas. Los buenos resultados obtenidos a lo largo de los años con TH han llevado a un aumento del número de candidatos en la lista de espera, mientras que el número de injertos hepáticos no es suficiente para atender a todos los pacientes que necesitan un TH. En consecuencia, la escasez de los injertos hepáticos se asocia con un aumento de la mortalidad en lista de espera de los candidatos, en España se produjo un 4,6% durante el 2014 con una actividad global de 1,068 LT. Por lo tanto, la principal limitación para el LT está siendo el tener acceso a un injerto hepático..

Con la intención de resolver la escasez de injertos los equipos LT han propuesto ampliar el grupo de donantes mediante los llamados donantes marginales o de criterios extendidos donantes, un grupo no muy bien definido en el que se incluyen principalmente los donantes > 60 años, antecedentes de tumores malignos , los donantes con hipernatremia, estancia prolongada en unidad de cuidados intensivos (UCI), necesidad de drogas vasoactivas, esteatosis, serologías positivas para la hepatitis C o el virus B, hígados con una

isquemia fría de tiempo > 12 horas, antecedentes de parada cardiorespiratoria, y los injertos de splits y donante vivo.

La población de donantes en España ha envejecimiento progresivamente en los últimos 15 años (12,4% de los donantes eran septuagenarios en 2000 frente al 30% en 2014). Al mismo tiempo, el accidente cerebrovascular como la principal causa de muerte de los donantes también ha aumentado (de 56,4% en 2000 al 65,5% en 2014).

La medida más frecuente y práctica para aumentar el número de injertos hepáticos es aumentar la edad de los donantes. Sin embargo, existe controversia en relación con el uso de hígados de mayor edad para el trasplante debido a que varios autores han publicado un impacto negativo del aumento de la edad del donante en la supervivencia después de TH. Por otra parte, otros equipos de trasplante obtienen excelentes resultados en términos de supervivencia del paciente y del injerto utilizando injertos hepáticos mayores de 60 años, e incluso mayores de 80 años para las pacientes no seleccionados.

Hipótesis y objetivos.

La hipótesis de trabajo es que con una cuidadosa selección de los donantes de edad avanzada se logran resultados comparables en TH independiente de la edad del donante.

El objetivo del presente estudio fue comparar retrospectivamente dos grupos de receptores que recibieron hígados de donantes menores de 65 años de edad, y más de 80 años de edad, así como evaluar los factores de riesgo que influyen en la supervivencia del injerto y del paciente.

Pacientes Y Métodos

Población de estudio.

Entre abril de 1986 y marzo de 2015, hemos realizado 1778 trasplantes de hígado en nuestra institución. Se diseñó un estudio de centro único comparando un grupo de estudio de 51 pacientes que recibieron un injerto de hígado de donantes mayores de 80 años en comparación con un grupo control de 102 pacientes que recibieron injertos de hígado menores de 65 años.

De este modo, la muestra comprende 153 receptores adultos que fueron divididos en dos grupos según la edad del donante: Grupo Control A: 102 receptores de donantes menores de 65 años de edad; y Grupo B: 51 receptores de donantes. Hubo una correlación cronológica entre los casos y controles.

Para el presente estudio se excluyeron tranplantes pediátricos (pacientes menores de 16 años de edad), trasplantes hepato-renales, trasplantes de hígado splits, los receptores de donantes vivos, los receptores de donantes en asistolia, retrasplantes, e hígados preservados con una solución de Collins.

Características donantes y receptores

Hemos evaluado las variables siguientes en los donantes: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), la causa de la muerte, de la unidad de cuidados intensivos (UCI), episodios de hipotensión, uso de vasopresores, paro cardíaco, los valores de hígado y pruebas de función hematológicas (GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, la tasa de protrombina, la hemoglobina), los niveles séricos de albúmina y el sodio, el tipo, la frecuencia y

el grado de esteatosis, lesión de preservación del injerto, y los tiempos de isquemia del injerto fríos y calientes.

También se registraron las siguientes variables de los receptores pretrasplante: edad, sexo, indicación OLT, puntuación de Child-Pugh, MELD score, hematológicos (hemoglobina, leucocitos, plaquetas, tasa de protrombina) y los parámetros de función hepática (bilirrubina total, GOT, GPT, GGT, alcalina fosfatasa, tasa de protrombina), y los niveles séricos de albúmina, creatinina y glucosa.

En el proceso de obtención de órganos, la biopsia hepática pretrasplante se realizó en todos los injertos hepáticos octogenarios y en hígados de donantes más jóvenes, cuando las anomalías hepáticas (esteatosis, color, consistencia dura, edema, fibrosis, hepatitis) se sospecha por la evaluación macroscópica o bioquímica.

Características intraoperatorias y post-OLT

Los injertos hepáticos fueron preservados con Belzer o solución Celsior y la hepatectomía receptor se realizó mediante la técnica de preservación de la vena cava (piggy-back). En estas fases de trasplante se evaluaron las siguientes variables: hematíes (PRBC), transfusiones de plasma fresco congelado (PFC) y de plaquetas, la UCI y la estancia hospitalaria, y regímenes de inmunosupresión de base (ciclosporina o tacrolimus).

La albúmina sérica y los parámetros de la función del injerto hepático (bilirrubina total, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, y las tasas de protrombina) fueron evaluados durante el primer mes después de la OLT

(niveles séricos a 1, 3, 7 y 30 días después de la OLT).

Las complicaciones postoperatorias, la mortalidad y la supervivencia del injerto y del paciente.

Recogimos en cada grupo complicaciones postrasplante, tales como disfunción primaria del injerto (PNF), Fallo primario del injerto (FPI), el rechazo agudo y crónico, complicaciones biliares, infecciones, y la tasa de retrasplante y causas. Se analizaron las causas de mortalidad y 1, 3 y 5 años de supervivencia del paciente y del injerto de los grupos durante el seguimiento.

Se realizó un análisis comparativo de supervivencia de los pacientes y de los injertos entre los pacientes que se sometieron a THO para la cirrosis por VHC en comparación con otras enfermedades del hígado. También se analizaron la supervivencia del paciente y del injerto en pacientes con cirrosis viral C que recibieron hígados de donantes más jóvenes (<65 años) o mayores de 80 años (Grupo A y Grupo B, respectivamente). PNF se definió como GOT > 1500 UI / L y la tasa de protrombina <60% y si el destinatario murió o se requiere retrasplante urgente dentro de los primeros 14 días, después de haber excluido causas extrahepáticas. FPI se definió como GOT > 1500 UI / L y la tasa de protrombina > 60% durante la primera semana después del trasplante, seguido de la recuperación espontánea de la función del injerto.

La inmunosupresión

Un régimen inmunosupresor que se siguió comprende ciclosporina, prednisona y azatioprina o micofenolato mofetil, y el otro consistió en tacrolimus y prednisona. La azatioprina se suspendió 3 meses después de la OLT. A partir

de 1996, la azatioprina fue reemplazado por el micofenolato mofetilo. Los esteroides se suelen interrumpirse entre 3 y 12 meses después de la OLT en el régimen de ciclosporina, ya los 3 meses después de la OLT en el régimen de tacrolimus. Inmunosupresor información más detallada se ha descrito previamente.

Análisis estadístico.

Las variables cuantitativas se expresan como valores medios y las desviaciones estándar (DE) y las cualitativas como porcentajes. Las diferencias en las propiedades entre las variables cualitativas se evaluaron mediante la prueba de chi-cuadrado. La comparación de variables cuantitativas se realizó mediante la prueba de ANOVA, utilizando el test Scheffe's cuando sea necesario. Injerto y paciente supervivencias se calcula utilizando el método de Kaplan-Meier. La comparación de las curvas de supervivencia se realizó mediante la prueba de log-rank. Un valor de p menor de 0,05 fue considerado estadísticamente significativo. Las variables con significación estadística en el análisis univariado fueron investigados posteriormente en un análisis multivariante mediante un procedimiento de regresión de Cox por pasos hacia adelante para evaluar el efecto de varios factores sobre la supervivencia del paciente y del injerto. Los análisis de estos datos se realizaron con el Sistema SAS para Windows.

Resultados

A continuación presentamos los datos más significativos hallados en el estudio estadístico.

Tabla 1. Características de los donantes.

	GRUPO 1	GRUPO 2	P
Edad (años)	46,9 \pm 15,0	83,5 \pm 2,8	0,000
Sexo (H/M)	62/40	13/38	0,000
IMC	26,9 \pm 4,5	27,2 \pm 5,4	0,674
•IMC>30	26 (25,7%)	15 (29,4%)	0,806
CAUSAS DE MUERTE			
•ACVA	64 (62,7%)	40 (78,4%)	0,050
•TCE	24 (23,5%)	11 (21,6%)	0,785
•Anoxia	11 (10,8%)	0	0,015
•Otras	3 (3,0%)	0	0,216
Estancia UCI (horas)	67,6 \pm 79,6	49,9 \pm 47	0,007
Parada C-R	26, (25,50%)	1 (2%)	0,000
TAS <90mmHg	28 (27%)	15 (29,4%)	0,676
Fármacos vasoactivos	78 (76,5%)	33 (64,7%)	0,124
•Noradrenalina (NA)	17 (16,70%)	5 (9,80%)	0,254
•Dosis NA	0,54 \pm 0,69	0,22 \pm 0,33	0,003
•Dopamina (DA)	65 (63,70%)	31 (60,80%)	0,723
•Dosis DA	10,09 \pm 7,12	6,00 \pm 3,65	0,173
TIPO DE ESTEATOSIS			0,003
•Microesteatosis	4 (3,9%)	4 (8%)	
•Macroesteatosis			0,001
•Ausencia	49 (48,0%)	41 (80,4%)	
•Leve (<30%)	44 (43,1%)	8 (15,7%)	
•Moderada (30-60%)	7 (6,9%)	2 (2%)	
LABORATORIO			
•Glucemia (mg/dL)	162 \pm 63	176 \pm 84	0,958
•Creatinina (mg/dL)	0,99 \pm 0,54	0,81 \pm 0,33	0,004

• Sodio (mEq/L)	147 ± 10	143 ± 5	0,001
• Potasio (mEq/L)	3,9 ± 0,7	4,5 ± 5,8	0,056
• Bilirrubina (mg/dL)	0,77 ± 0,74	1,05 ± 1,25	0,049
• GOT(IU/L)	63 ± 76	30 ± 19	0,000
• GPT (IU/L)	55 ± 69	22 ± 18	0,000
• GGT (IU/L)	54 ± 61	38 ± 44	0,058
• FA (IU/L)	87 ± 58	93 ± 66	0,376
• Act. Protombina (%)	81 ± 21	77 ± 23	0,468
• TTPA (seg)	33 ± 18	30 ± 7	0,049
• Fibrinogeno (mg/dL)	477 ± 247	455 ± 184	0,013
• Plaquetas (X10 ³)	246 ± 367	177 ± 65	0,110
• Prot. Totales ((g/dL)	5,6 ± 1,1	6,1 ± 0,9	0,380
• Albumina (g/L)	2,8 ± 0,7	3,5 ± 0,7	0,283
• Sodio (mEq/L)	147 ± 10	143 ± 5	0,001
• Potasio (mEq/L)	3,9 ± 0,7	4,5 ± 5,8	0,056
ISQ, FRIA (H)	6,7 ± 3	7,9 ± 2,2	0,091
ISQ, CALIENTE (MIN)	65 ± 15	59 ± 12	0,173

Tabla 2. Características de los receptores.

	GRUPO 1	GRUPO 2	P
Edad (años)	52,6 ± 11,5	58,0 ± 8,7	0,044
Sexo (H/M)	71/31	42/9	0,091
IMC	27,3 ± 4,0	27,3 ± 4,7	0,401
ETIOLOGÍA			
• CHC	24 (23,5%)	18 (35,3%)	0,124
• VHC	16 (15,7%)	10 (19,6%)	0,543

•OH	47 (46,1%)	29 (56,9%)	0,209
•VHB	9 (8,8%)	5 (9,8%)	0,843
Estancia en UCI	5,1 \pm 5,1	7,3 \pm 8,5	0,015
Estancia en planta	17,2 \pm 17,0	17,9 \pm 15,4	0,983
Estancia hospitalaria	21,0 \pm 17,4	24,3 \pm 17,6	0,420
Rechazo agudo (RzA)	33 (32,4%)	10 (19,6%)	0,112
RaA tardío	5 (4%)	1 (1,9%)	0,450
-RzA Gº I	12 (11,80%)	7 (13,70%)	0,695
-RzA Gº 2	24 (23,50%)	4 (7,80%)	0,020
-RzA Gº 3	2 (1,90%)	1 (1,90%)	1
Nº Episodios			0,151
-1	25 (24,5%)	6 (19,4%)	
-2	5 (4,9%)	4 (8%)	
-3	3 (2,9%)	0 (0%)	
Rechazo crónico	2 (1,9%)	1 (1,9%)	1
Complic. Biliares			0,385
-Estenosis	11 (10,8%)	4 (7,8%)	
-Fístula	4 (3,9%)	0 (0%)	
-Col. Isquémica	1 (0,9%)		
Complic. Vasculares			0,358
-Trombosis Arterial	3 (2,9%)	0 (0%)	
-Trombosis Portal	1 (0,9%)	0 (0%)	
COMPLIC. MÉDICAS			
-Cardiovasculares	6 (5,9%)	3 (5,9%)	0,977
-Respiratorias	4 (3,9%)	8 (15,7%)	0,09
- Renales			0,004
*IRA	17 (16,7%)	14 (27,5%)	

*Hemofiltración	1 (0,9%)	5 (9,8%%)	
-DM Post-TX	1 (0,9%)	2 (3,9%)	0,209
-Infecciones	24 (23,5%)	12 (23,5%)	0,949
MORTALIDAD	31 (30,4%)	15 (29,4%)	0,901
-Cardiovascular	6 (5,88%)	7 (13,72%)	
-Tumores <i>de novo</i>	8 (7,84%)	1 (1,96%)	
-Recidiva VHC	3 (2,94%)	3 (5,88%)	
-Infecciones	3 (2,94%)	1 (1,96%)	
-Recidiva HCC	3 (2,94%)	1 (1,96%)	
-Rechazo crónico	3 (2,94%)	0 (0%)	
-FPI	1 (0,98%)	0(0%)	
-Otras	4 (3,92%)	2 (3,92%)	

Tabla 3. Características de laboratorio de los receptores.

	Grupo 1	Grupo 2	P
GOT(IU/L)			
1er día	763 \pm 842	799 \pm 1175	0,837
3er día	183 \pm 213	262 \pm 254	0,076
7º día	67 \pm 95	78 \pm 74	0,478
30ª día	31 \pm 27	38 \pm 43	0,266
GPT (IU/L)			
1er día	697 \pm 682	595 \pm 525	0,372
3er día	537 \pm 650	484 \pm 422	0,627
7º día	232 \pm 198	217 \pm 180	0,659
30ª día	73 \pm 104	51 \pm 60	0,175

GGT (IU/L)				
	1er día	70 \pm 71	61 \pm 54	0,439
	3er día	167 \pm 149	132 \pm 102	0,107
	7º día	272 \pm 202	237 \pm 157	0,310
	30ª día	226 \pm 319	182 \pm 205	0,396
FA (IU/L)				
	1er día	101 \pm 82	120 \pm 137	0,309
	3er día	148 \pm 102	141 \pm 101	0,694
	7º día	172 \pm 102	162 \pm 155	0,648
	30ª día	262 \pm 515	201 \pm 236	0,445
Albumina (g/L)				
	1er día	2,9 \pm 0,5	2,8 \pm 0,7	0,289
	3er día	3,0 \pm 0,5	2,7 \pm 0,4	0,009
	7º día	2,9 \pm 0,4	2,5 \pm 0,4	0,000
	30ª día	3,7 \pm 0,8	3,5 \pm 0,9	0,555
Act, Protombina (%)				
	1er día	64 \pm 18	56 \pm 17	0,009
	3er día	86 \pm 18	74 \pm 17	0,000
	7º día	91 \pm 16	81 \pm 18	0,001
	30ª día	90 \pm 16	85 \pm 18	0,993
Bilirrubina (mg/dL)				
	1er día	3,2 \pm 3,3	4,0 \pm 3,0	0,140
	3er día	2,4 \pm 2,6	3,0 \pm 2,9	0,261
	7º día	2,7 \pm 3,6	3,1 \pm 3,8	0,459
	30ª día	1,7 \pm 4,3	1,9 \pm 4,4	0,786

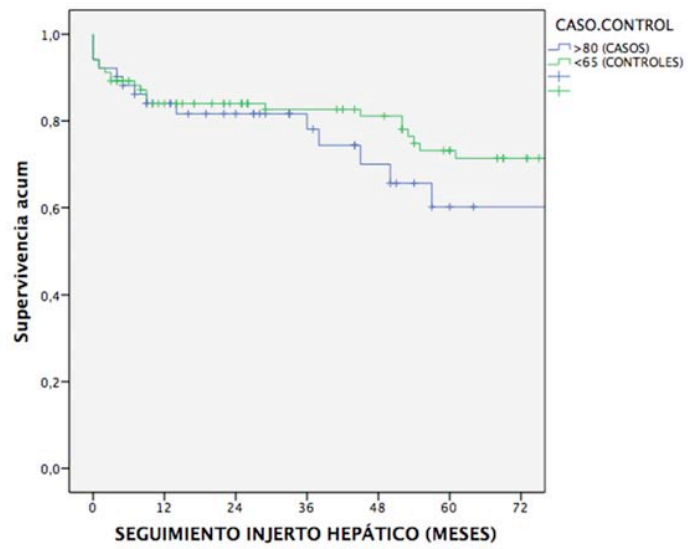


Figura 1. Supervivencia actuarial del injerto.

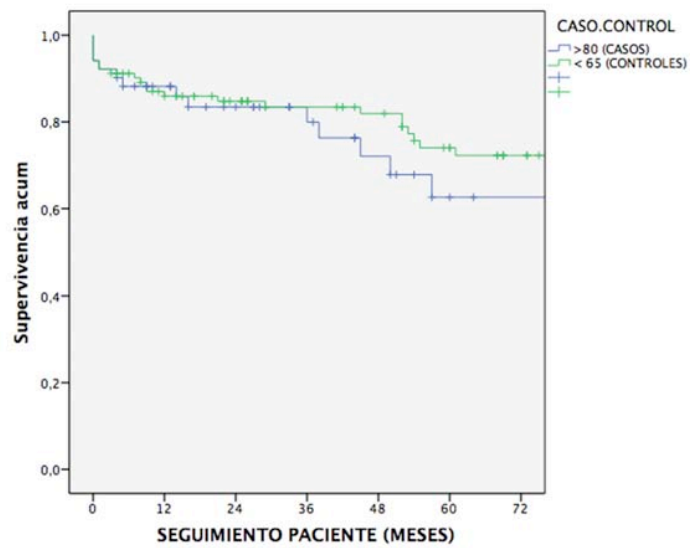


Figura 2. Supervivencia actuarial del paciente.

SUMMARY

Use of liver grafts from octogenarian donors for liver transplant. Comparative analysis with grafts from donors younger than 65 years.

Introduction

Liver transplantation (LT) is the universally accepted procedure for patients who suffer life-threatening chronic and acute liver disease, hepatocarcinoma and several metabolic diseases. The good results obtained along the years with LT have led to an increasing number of candidates on the waiting list, while the number of liver grafts is not enough to attend all patients who need a LT. Consequently, the shortage of liver grafts is associated with waiting list mortality of candidates, referred in Spain as 4.6% during the 2014 with an overall activity of 1068 LT (Liver Donor Registry-ONT-2014). Thus, the main limitation for LT is having access to a liver graft.

With the intention to resolve the graft liver shortage the LT teams have proposed to expand the donor pool using so-called marginal donors or extended-criteria donors, a not well-defined group in which are mainly included donors > 60 years, history of malignancies, donors with hypernatremia, prolonged intensive care unit (ICU) stay, vasoactive drug requirements steatosis, positive serologies for hepatitis C or B virus, livers with a cold ischemia time > 12 hours, non-heart beating donors, and grafts from split-liver and living-related donations (Strasberg, 1994; Adam, 1995; Ureña, 1998; Lopez-Navidad, 2003; Busuttil, 2003; Yersiz, 2003; Renz, 2005). The donor population in Spain has progressively aging in the last 15 years (12.4% of donors were septuagenarians in 2000 versus 30% in 2014). At the same time, cerebrovascular accident as the main cause of donor death has also increased (from 56.4% in 2000 to 65.5% in 2014) (Liver Donor Registry-ONT-2014).

The most frequent and practical measure to increase the liver graft pool is to augment the donor age (Marino, 1995; Emre, 1996; Cescon, 2003; Anderson, 2008; Jimenez, 2013; Chedid, 2014; Ghinolfi, 2014).

However, there is controversy in relation with the use of older livers for transplant because several authors have reported a negative impact of increased donor age on survival after LT (Busquets, 2001; Moore, 2005). On the other hand, other transplant teams obtain excellent results in terms of patient and graft survival using liver grafts older than 60 (Emre, 1996; Anderson, 2008; Grande, 1998; Gastaca, 2005; Zapletal, 2005; Segev, 2007; Cescon, 2008), and even older than 80 years for selected non-HCV patients (Chedid, 2014; Ghinolfi, 2014).

Hypotheses And Objectives.

We hypothesized that with careful selection of older donors we would achieve comparable results in LT independent of donor age. The aim of the present study was to compare retrospectively two groups of recipients who received livers from donors less than 65 years old, and more than 80 years old and also assess the risk factors influencing patient and graft survival.

Patients And Methods

Study population

Between April 1986 and March 2015, we have performed **1778** liver transplants in our institution. We designed a single center study comparing a Study Group of 51 patients who received a donor liver graft older than 80 years versus a Control Group of 102 patients who received liver grafts younger than 65 years. Thus, the sample comprises 153 adult recipients that were divided into two groups according to donor age: Control Group A: 102 recipients of donors younger than 65 years old; and Group B: 51 recipients of donors. There was a chronologic correlation between cases and controls.

For the present study we excluded pediatric transplants (patients less than 16 years old), hepato-renal transplants, split liver transplants, recipients of living donors, recipients of cardiac-death donors, retransplants, and livers preserved with Collins solution.

Donor and recipient characteristics

We have evaluated the following donor variables: age, sex, body mass index (BMI), cause of death, intensive care unit (ICU) stay, hypotension episodes, vasopressor use, cardiac arrest, values of liver and hematological function tests (GOT, GPT, GGT, alkaline phosphatase, total bilirubin, prothrombin rate, hemoglobin), serum levels of albumin and sodium, type, rate and grade of steatosis, graft preservation injury, and cold and warm graft ischemia times.

The following pretransplant recipient variables were also recorded: age, sex, OLT indication, Child-Pugh score, **MELD score**, hematological (hemoglobin, leukocytes, platelets, prothrombin rate) and liver function parameters (total bilirubin, GOT, GPT, GGT, alkaline phosphatase, prothrombin rate), and serum levels of albumin, creatinine and glucose. In the process of organ procurement, pre-transplant liver biopsy was performed on all octogenarian liver grafts and on livers from younger donors when liver abnormalities (steatosis, colour, hard consistency, edema, fibrosis, hepatitis) were suspected by macroscopic or biochemical evaluation.

Intraoperative and post-OLT characteristics

Liver grafts were preserved with Belzer or Celsior solution, and recipient hepatectomy was performed using the vena cava-sparing technique (piggy-back). In these transplant phases we evaluated the following variables: packed red blood cells (PRBC), fresh frozen plasma (FFP) and platelet transfusions, ICU and hospital stay,

and base immunosuppression regimens (cyclosporine or tacrolimus). Serum albumin and liver graft function parameters (total bilirubin, GOT, GPT, GGT, alkaline phosphatase, and prothrombin rate) were evaluated during the first month after OLT (serum levels at 1, 3, 7, and 30 days after OLT).

Postoperative complications, mortality, and patient and graft survival

We recorded in each group posttransplant complications, such as primary graft nonfunction (PNF), initial poor function (IPF), acute and chronic rejection, biliary complications, infections, and retransplant rate and causes. Causes of mortality and 1, 3, and 5-year patient and graft survival of the groups were analysed during the follow-up.

A comparative analysis of patient and graft survival was performed between patients who underwent OLT for HCV cirrhosis versus other liver diseases. Patient and graft survival were also analysed in patients with viral C cirrhosis who received livers from donors younger or older than 60 years (Group A and Group B, respectively). PNF was defined as GOT >1500 IU/L and prothrombin rate < 60% and if the recipient died or required urgent retransplantation within the first 14 days, having excluded extrahepatic causes. IPF was defined as GOT >1500 IU/L and prothrombin rate >60% during the first posttransplant week followed by spontaneous recovery of graft function.

Immunosuppression

One immunosuppressive regimen comprised cyclosporine, prednisone and azathioprine or mycophenolate mofetil, and the other consisted of tacrolimus and prednisone. Azathioprine was discontinued 3 months after OLT. From 1996 onwards, azathioprine was replaced by mycophenolate mofetil. Steroids were usually discontinued between 3 and 12 months after OLT in the cyclosporine regimen, and at 3

months after OLT in the tacrolimus regimen. More detailed immunosuppressive information has been described previously.

Statistical analyses.

Quantitative variables were expressed as mean values and standard deviations (SD), and qualitative variables as percentages. Differences in properties between qualitative variables were assessed by chi-square test. The comparison of quantitative variables was made by ANOVA test, using Scheffe's test when required. Graft and patient survivals were estimated using the Kaplan-Meier method. Comparison of survival curves was performed using the log-rank test. A P-value less than 0.05 was considered statistically significant. The variables with statistical significance in the univariate analysis were subsequently investigated in a multivariate analysis using a stepwise forward Cox regression procedure to assess the effect of multiple factors on patient and graft survival. The analyses of these data were performed with the SAS System for Windows.

RESULTS

In this section we present the most significant findings shown in charts (see below).

TABLE 1. Characteristics of the donors.

	GROUP 1	GROUP 2	P
Age (years)	46,9 \pm 15,0	83,5 \pm 2,8	0,000
Sex (M/F)	62/40	13/38	0,000
IMC	26,9 \pm 4,5	27,2 \pm 5,4	0,674
•BMI>30	26 (25,7%)	15 (29,4%)	0,806
CAUSES OF DEATH			
•ACVA	64 (62,7%)	40 (78,4%)	0,050
•Trauma	24 (23,5%)	11 (21,6%)	0,785

•Anoxia	11 (10,8%)	0	0,015
•Others	3 (3,0%)	0	0,216
ICU stay (hours)	67,6 ± 79,6	49,9 ± 47	0,007
Cardiac arrest	26, (25,50%)	1 (2%)	0,000
Hypotension <90mmHg	28 (27%)	15 (29,4%)	0,676
Vasoactive drugs	78 (76,5%)	33 (64,7%)	0,124
•NA	17 (16,70%)	5 (9,80%)	0,254
•NA doses	0,54 ± 0,69	0,22 ± 0,33	0,003
•Dopamine (DA)	65 (63,70%)	31 (60,80%)	0,723
•DA doses	10,09 ± 7,12	6,00 ± 3,65	0,173
STEATOSIS TYPE			0,003
•Micro-steatosis	4 (3,9%)	4 (8%)	
•Macro-steatosis			0,001
•Non-steatosis	49 (48,0%)	41 (80,4%)	
•Mild (<30%)	44 (43,1%)	8 (15,7%)	
•Moderate (30-60%)	7 (6,9%)	2 (2%)	
LAB TEST			
•Glucaemia (mg/dL)	162 ± 63	176 ± 84	0,958
•Creatinine (mg/dL)	0,99 ± 0,54	0,81 ± 0,33	0,004
•Sodium (mEq/L)	147 ± 10	143 ± 5	0,001
•Potasium (mEq/L)	3,9 ± 0,7	4,5 ± 5,8	0,056
•Bilirrubine (mg/dL)	0,77 ± 0,74	1,05 ± 1,25	0,049
•AST(IU/L)	63 ± 76	30 ± 19	0,000
•ALT (IU/L)	55 ± 69	22 ± 18	0,000
•GGT (IU/L)	54 ± 61	38 ± 44	0,058
•AP (IU/L)	87 ± 58	93 ± 66	0,376
•Protombine (%)	81 ± 21	77 ± 23	0,468

•PATT (seg)	33 ± 18	30 ± 7	0,049
•Fibrinogen (mg/dL)	477 ± 247	455 ± 184	0,013
•Platelets (X10 ³)	246 ± 367	177 ± 65	0,110
•Proteins ((g/dL)	5,6 ± 1,1	6,1 ± 0,9	0,380
•Albumina (g/L)	2,8 ± 0,7	3,5 ± 0,7	0,283
•Sodium (mEq/L)	147 ± 10	143 ± 5	0,001
•Potasium (mEq/L)	3,9 ± 0,7	4,5 ± 5,8	0,056
Cold Ischemia Time (hours)	6,7 ± 3	7,9 ± 2,2	0,091
Warm Ischemia Time (minutes)	65 ± 15	59 ± 12	0,173

TABLE 2. Characteristics of the recipients.

	GROUP 1	GROUP 2	P
Age (years)	52,6 ± 11,5	58,0 ± 8,7	0,044
Sex (M/F)	71/31	42/9	0,091
BMI	27,3 ± 4,0	27,3 ± 4,7	0,401
ETHIOLOGY			
•HCC	24 (23,5%)	18 (35,3%)	0,124
•HCV	16 (15,7%)	10 (19,6%)	0,543
•Alcohol	47 (46,1%)	29 (56,9%)	0,209
•HBV	9 (8,8%)	5 (9,8%)	0,843
ICU Stay (days)	5,1 ± 5,1	7,3 ± 8,5	0,015
Ward Stay (days)	17,2 ± 17,0	17,9 ± 15,4	0,983
In Hospital stay (days)	21,0 ± 17,4	24,3 ± 17,6	0,420
Acute Rejection (BPAR)	33 (32,4%)	10 (19,6%)	0,112
Late onset AR	5 (4%)	1 (1,9%)	0,450
-AR G ^o I	12 (11,80%)	7 (13,70%)	0,695
-AR G ^o 2	24 (23,50%)	4 (7,80%)	0,020

-AR Gº 3	2 (1,90%)	1 (1,90%)	1
Episodes			0,151
-1	25 (24,5%)	6 (19,4%)	
-2	5 (4,9%)	4 (8%)	
-3	3 (2,9%)	0 (0%)	
Chronic Rejection (CR)	2 (1,9%)	1 (1,9%)	1
Biliary Complications			0,385
-Stenosis	11 (10,8%)	4 (7,8%)	
-Leakage	4 (3,9%)	0 (0%)	
-Ischémic Cholangitis	1 (0,9%)		
Vasculares Complications			0,358
-Arterial Thrombosis	3 (2,9%)	0 (0%)	
-Portal Thrombosis	1 (0,9%)	0 (0%)	
MÉDICAL COMPLICATIONS			
-Cardio-vascular	6 (5,9%)	3 (5,9%)	0,977
-Respiratory	4 (3,9%)	8 (15,7%)	0,09
- Renal			0,004
*ARF	17 (16,7%)	14 (27,5%)	
*Hemofiltration	1 (0,9%)	5 (9,8%%)	
-NODAT	1 (0,9%)	2 (3,9%)	0,209
-Infections	24 (23,5%)	12 (23,5%)	0,949
MORTALITY	31 (30,4%)	15 (29,4%)	0,901
-Cardio-vascular	6 (5,88%)	7 (13,72%)	
-de novo malignancy	8 (7,84%)	1 (1,96%)	
-HCV Recurrence	3 (2,94%)	3 (5,88%)	
-Infections	3 (2,94%)	1 (1,96%)	

-HCC Recurrence	3 (2,94%)	1 (1,96%)
-Rechazo crónico	3 (2,94%)	0 (0%)
-FPI	1 (0,98%)	0(0%)
-Otras	4 (3,92%)	2 (3,92%)

TABLE 3. Laboratory characteristics of the recipients.

	Grupo 1	Grupo 2	P
GOT(IU/L)			
1er día	763 \pm 842	799 \pm 1175	0,837
3er día	183 \pm 213	262 \pm 254	0,076
7º día	67 \pm 95	78 \pm 74	0,478
30ª día	31 \pm 27	38 \pm 43	0,266
GPT (IU/L)			
1er día	697 \pm 682	595 \pm 525	0,372
3er día	537 \pm 650	484 \pm 422	0,627
7º día	232 \pm 198	217 \pm 180	0,659
30ª día	73 \pm 104	51 \pm 60	0,175
GGT (IU/L)			
1er día	70 \pm 71	61 \pm 54	0,439
3er día	167 \pm 149	132 \pm 102	0,107
7º día	272 \pm 202	237 \pm 157	0,310
30ª día	226 \pm 319	182 \pm 205	0,396
FA (IU/L)			
1er día	101 \pm 82	120 \pm 137	0,309
3er día	148 \pm 102	141 \pm 101	0,694
7º día	172 \pm 102	162 \pm 155	0,648
30ª día	262 \pm 515	201 \pm 236	0,445

Albumina (g/L)				
	1er día	2,9 ± 0,5	2,8 ± 0,7	0,289
	3er día	3,0 ± 0,5	2,7 ± 0,4	0,009
	7º día	2,9 ± 0,4	2,5 ± 0,4	0,000
	30ª día	3,7 ± 0,8	3,5 ± 0,9	0,555
Act, Protombina (%)				
	1er día	64 ± 18	56 ± 17	0,009
	3er día	86 ± 18	74 ± 17	0,000
	7º día	91 ± 16	81 ± 18	0,001
	30ª día	90 ± 16	85 ± 18	0,993
Bilirrubina (mg/dL)				
	1er día	3,2 ± 3,3	4,0 ± 3,0	0,140
	3er día	2,4 ± 2,6	3,0 ± 2,9	0,261
	7º día	2,7 ± 3,6	3,1 ± 3,8	0,459
	30ª día	1,7 ± 4,3	1,9 ± 4,4	0,786

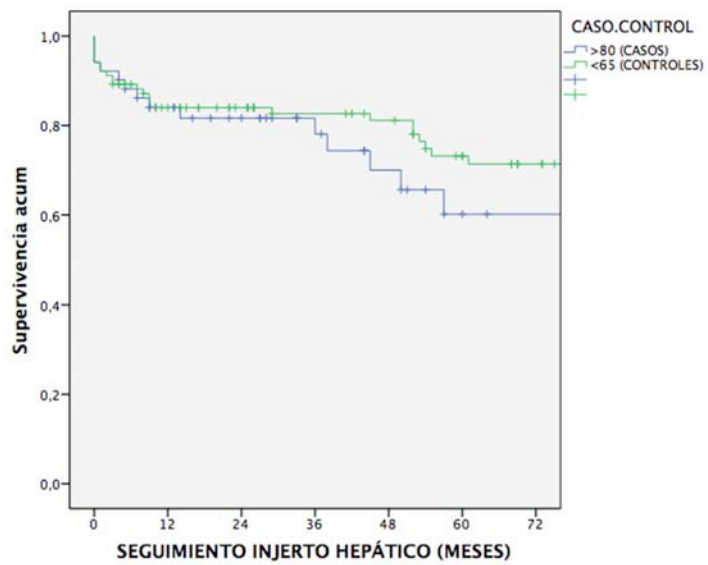


Fig. 2. Actuarial liver graft survival.

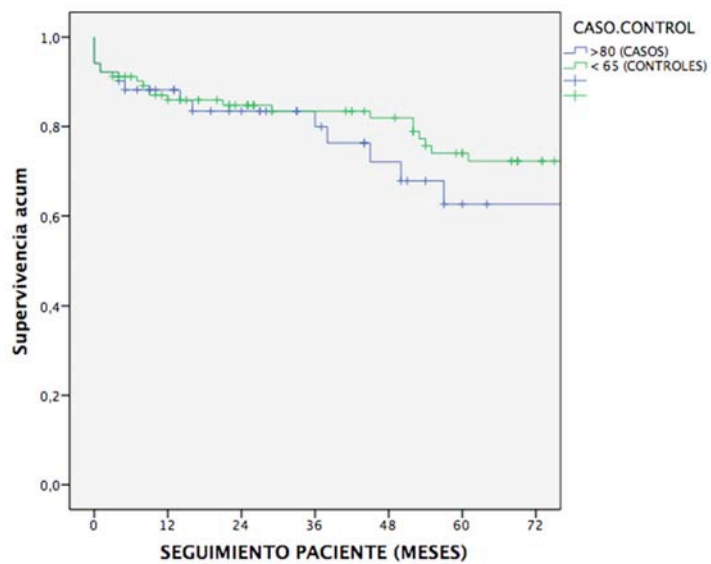


Fig. 2. Actuarial patients survival.

ÍNDICE

INDICE

AGRADECIMIENTOS	I
ABREVIATURAS	IV
RESUMEN	IX
SUMMARY	XXII
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Recuerdo histórico del trasplante hepático	2
1.2. Estado actual del trasplante hepático en España	3
1.3. Estrategias para aumentar el número de injertos hepáticos	6
1.3.1. Injertos de muerte encefálica con criterios expandidos.....	6
1.3.1.1. Donantes de edad avanzada.....	7
1.3.1.2. Donantes con esteatosis hepática.	10
1.3.1.3. Donantes con serología VHC+.....	11
1.3.1.4. Donantes con anticuerpos anticore VHB.	12
1.3.1.5. Donantes con neoplasias.	14
1.3.1.6. Donantes con patología hepática subyacente.	15
1.3.2. Injertos hepáticos no convencionales.....	16
1.3.2.1. Injertos de bipartición hepática (<i>split</i>).	18
1.3.2.2. Injertos de donante vivo.	20
1.3.2.3. Injertos de trasplante hepático secuencial (<i>dominó</i>).	23
1.3.2.4. INJERTOS DE DONANTES EN ASISTOLIA O PARADA CARDIACA (DPC)...	25

1.4. Trasplante hepático con donantes de edad avanzada.	28
1.4.1. Proceso de envejecimiento.	28
1.4.1.1. Características del envejecimiento.	29
1.4.1.1.1. Aumento de la mortalidad con la edad.	29
1.4.1.1.2. Cambios en la composición bioquímica de los tejidos.	30
1.4.1.1.3. Disminución progresiva de la capacidad biológica.	31
1.4.1.1.4. Reducción de capacidad adaptativa a los cambios ambientales....	31
1.4.1.1.5. Aumento de la susceptibilidad y vulnerabilidad a la enfermedad...	32
1.4.1.2. Mecanismos y teorías del envejecimiento.	32
1.4.1.3. Proceso del envejecimiento del hígado.	33
1.4.1.3.1. Cambios volumétricos y morfológicos.	33
1.4.1.3.2. Cambios hemodinámicas.	34
1.4.1.3.3. Cambios histológicos.	34
1.4.1.3.4. Cambios ultraestructurales.....	34
1.4.1.3.5. Alteraciones funcionales.	35
1.4.2. Experiencia en trasplante hepático con injertos de edad avanzada.	36
1.4.2.1. Valoración y manejo de los donantes hepáticos.	36
1.4.2.2. Evaluación y mantenimiento de los donantes añosos.	38
1.4.2.3. Esteatosis del injerto hepático.	41
1.4.2.4. Tiempos de isquemia del injerto hepático.	43
1.4.2.5. Asignación de injertos hepáticos añosos a receptores.....	44
1.4.2.6. Evolución pos-TH de injertos añosos y complicaciones.	45
1.4.2.7. Supervivencia del enfermo y del injerto según edad del donante....	47
1.4.2.7.1. Injertos hepáticos menores de 70 años.	47
1.4.2.7.2. Injertos hepáticos mayores de 70 años.	51

1.4.2.7.3. Injertos hepáticos mayores de 80 años.	53
1.5. Indicaciones de trasplante hepático.	55
1.5.1. Fallo hepático fulminante.	55
1.5.2. Hepatopatías crónicas terminales.	57
1.5.2.1. Enfermedades colestásicas.	57
1.5.2.1.1. Cirrosis biliar primaria.....	57
1.5.2.1.2. Cirrosis biliar secundaria.	58
1.5.2.1.3. Colangitis esclerosante primaria.	58
1.5.2.2. Enfermedades hepatocelulares.....	60
1.5.2.2.1. Cirrosis virales.	60
1.5.2.2.1.1. Cirrosis por virus de la hepatitis B (VHB).	60
1.5.2.2.1.2. Cirrosis por virus de la hepatitis C (VHC).	61
1.5.2.2.1.3. Cirrosis por virus de la hepatitis delta (VHD).	62
1.5.2.2.2. Cirrosis etílica.	63
1.5.2.2.3. Cirrosis autoinmune.	64
1.5.2.2.4. Cirrosis criptogénica.	64
1.5.2.3. Tumores hepáticos.	65
1.5.2.3.1. Hepatocarcinoma.	65
1.5.2.3.2. Colangiocarcinoma.	68
1.5.2.3.3. Otros tumores hepáticos.	69
1.5.2.4. Metabolopatías.....	70
1.5.2.5. Retrasplante hepático.	71
1.5.2.6. Otras indicaciones.	72
1.5.2.6.1. Síndrome de Budd-Chiari.....	72
1.5.2.6.2. Poliquistosis hepática.	72

1.5.2.6.3. Trasplante hepático en el embarazo.	73
1.6. Contraindicaciones del trasplante hepático.	73
1.6.1. Contraindicaciones absolutas.	73
1.6.2. Contraindicaciones relativas.....	74
1.7. Priorización en lista de espera.	76
 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.	 80
 3. PACIENTES Y MÉTODOS.	 83
3.1 Metodología del estudio.	84
3.1.1. Diseño del estudio.	84
3.1.2. Población y lugar de estudio.	84
3.1.3. Muestra, grupos y periodo de estudio.	84
3.1.3.1. Criterios de inclusión.	85
3.1.3.2. Criterios de exclusión.....	86
3.1.4. Metodología en el manejo del donante.	86
3.1.4.1. Causas de muerte cerebral.	86
3.1.4.2. Criterios ideales de estabilidad hemodinámica.	87
3.1.4.3. Contraindicaciones absolutas para la donación hepática.....	87
3.1.4.4. Contraindicaciones relativas para la donación hepática.	88
3.1.5. Extracción y preparación del injerto hepático.....	88
3.1.5.1. Técnicas de extracción hepática.	89
3.1.5.2. Valoración de la calidad del injerto.	92
3.1.5.3. Preparación del injerto en banco.	93
3.1.6. Metodología en el manejo del receptor.	94

3.1.6.1. Selección del receptor.	94
3.1.6.2. Manejo perioperatorio del receptor.....	96
3.1.6.3. Profilaxis antibiótica.	97
3.1.6.4. Manejo médico pos-TH inmediato.....	100
3.1.6.5. Protocolo de inmunosupresión.....	102
3.1.6.6. Tratamiento del rechazo.	103
3.1.6.7. Seguimiento ambulatorio del receptor.	103
3.2. Definición de las variables de estudio y técnicas de medida.	104
3.2.1. Características del donante.	105
3.2.1.1. Edad y sexo.	105
3.2.1.2. Peso y talla.	105
3.2.1.3. Causas de exitus.....	106
3.2.1.4. Antecedentes.	106
3.2.1.5. Estancia en UCI.	107
3.2.1.6. Situación hemodinámica.	107
3.2.1.7. Datos analíticos en el momento de la extracción.	108
3.2.1.8. Calidad del injerto extraído.	109
3.2.2. Características del receptor.....	110
3.2.2.1. Edad y sexo.....	110
3.2.2.2. Indicación del trasplante.	110
3.2.2.3. Estadio funcional. Child-Pugh-Turcotte.	111
3.2.2.4. Estadio funcional. MELD.	111
3.2.2.5. Estatus pre-TH (UNOS).	112
3.2.2.6. Determinaciones de laboratorio pre-TH.	112

3.2.2.7. Antecedentes del receptor.	113
3.2.3. Características del procedimiento quirúrgico.	114
3.2.3.1. Tiempo de isquemia fría y caliente.	114
3.2.3.2. Requerimientos transfusionales durante el TH.	114
3.2.3.3. Reconstrucción de la vía biliar.	115
3.2.4. Manejo y evolución del receptor pos-TH.	116
3.2.4.1. Exitus intraoperatorio y fallo primario del injerto.	116
3.2.4.2. Régimen de inmunosupresión.	116
3.2.4.3. Seguimiento analítico pos-TH.	117
3.2.4.4. Estancia hospitalaria post-TH.	117
3.2.4.5. Complicaciones pos-TH.	118
3.2.4.5.1. Inmunológicas (Rechazo).	118
3.2.4.5.2. Quirúrgicas.	120
3.2.4.5.3. Médicas.	120
3.2.4.5.4. Tumores de novo.	121
3.2.4.5.5. Recidiva del virus de la hepatitis C.	122
3.2.4.5.6. Retrasplante hepático.	122
3.2.4.5.7. Mortalidad y causas.	123
3.2.4.6. Analisis de la supervivencia del paciente y del injerto.....	123
3.3. Análisis estadístico.	124
3.3.1. Análisis descriptivo.	124
3.3.2. Cálculo de la supervivencia actuarial.	124
3.3.3. Análisis univariante.	125
3.3.4. Análisis multivariante.	126

4. RESULTADOS.	127
4.1. Análisis comparativo univariante entre el grupo de casos y controles.	128
4.1.1. Muestra y grupos de estudio.	128
4.1.2. Características de los donantes.	129
4.1.2.1. Edad, sexo e IMC.	129
4.1.2.2. Causas de exitus de los donantes.	130
4.1.2.3. Antecedentes de los donantes.	130
4.1.2.4. Estancia en UCI y hemodinámica de los donantes.	131
4.1.2.5. Tipo, incidencia y grado de estatoxis de los injertos.	132
4.1.2.6. Incidencia y grado de repercusión isquemia-preservación.	133
4.1.2.7. Datos de laboratorio de los injertos.	133
4.1.2.8. Tiempos de isquemia fría y caliente.	134
4.1.3. Características de los receptores.	135
4.1.3.1. Edad, sexo e IMC.	135
4.1.3.2. Indicaciones de trasplante hepático. Etiologías.	135
4.1.3.3. Clasificación funcional: Child-Pugh, MELD y UNOS.	137
4.1.3.4. Datos de laboratorio pretrasplante.	137
4.1.3.5. Antecedentes patológicos.	138
4.1.3.6. Características relacionadas con el procedimiento del trasplante.	139
4.1.4. Manejo y evolución del receptor pos-TH.	140
4.1.4.1. Régimen de inmunosupresión.	140
4.1.4.2. Estancia hospitalaria pos-TH.	140
4.1.4.3. Seguimiento analítico pos-TH.	141

4.1.4.4. Complicaciones pos-TH.	143
4.1.4.4.1. Fallo primario del injerto.	143
4.1.4.4.2. Rechazo del injerto.	143
4.1.4.4.3. Complicaciones quirúrgicas y reintervenciones.	145
4.1.4.4.3.1. Complicaciones biliares y vasculares.	145
4.1.4.4.3.2. Reintervenciones pos-trasplante.	145
4.1.4.4.3.3. Retrasplantes. Causas y tasa.	146
4.1.4.4.4. Complicaciones médicas.	146
4.1.4.4.5. Recidiva VHC.	147
4.1.4.4.6. Tumores de novo y recidiva de hepatocarcinoma.....	147
4.1.4.5. Tasa de mortalidad y sus causas.	148
4.1.4.6. Supervivencia del paciente.	149
4.1.4.7. Supervivencia del injerto.	149
4.1.4.8. Supervivencia del paciente por cirrosis por VHC.	151
4.1.4.9. Supervivencia del injerto por cirrosis por VHC.	151
4.1.4.10. Análisis multivariante (regresión de Cox).	151
5. DISCUSIÓN.	156
6. CONCLUSIONES.....	176
7. BIBLIOGRAFÍA.....	179

1.INTRODUCCIÓN

1.1. RECUERDO HISTÓRICO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

El primer trasplante hepático en humanos con supervivencia prolongada se realizó en 1967, en Denver. El paciente joven se trasplantó por un tumor hepático, no obstante, falleciendo 1 año más tarde por recidiva de la enfermedad de base.⁽¹⁾ Durante los 15 años siguientes la actividad clínica en TH fue escasa si exceptuamos la llevada a cabo por Calne, en Cambridge y Starzl en Denver (Colorado).

Los resultados negativos obtenidos antes de 1979 se debieron sobre todo a los escasos y poco potentes inmunosupresores de que se disponía en dicho momento (corticoides y azatioprina). La introducción de la ciclosporina, por Calne, supuso un gran avance en los resultados del TH.⁽²⁾ Asimismo, la asociación de la ciclosporina con esteroides, propuesta por Starzl en 1979,⁽³⁾ mejoró aún más el control del rechazo y el manejo postoperatorio de los pacientes, por lo que, a partir del año 1981, el número de trasplantes realizados en el mundo aumentó progresivamente, mejorando significativamente la supervivencia, de manera que se pasó del 30% al 70% al primer año y del 18% al 60% al 5º año. Actualmente la supervivencia a 1 año está alrededor del 90%.

Otros factores que han contribuido decisivamente a la mejora en la supervivencia de los pacientes sometidos a TH son: el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica, la mejora en la selección de los candidatos, una mejor preparación de los equipos de anestesiología y cuidados intensivos, el cuidadoso mantenimiento de los donantes y receptores y el desarrollo de nuevos agentes inmunosupresores más potentes.⁽⁴⁾

En España, el primer TH se realizó en el Hospital de Bellvitge (Barcelona) el

23 de Febrero de 1984, mientras que el primer TH en el Hospital Doce de Octubre lo realizamos el 23 de Abril de 1986.

En Junio de 1983, la conferencia del National Institute of Health de EE.UU., celebrada en Washington, determinó que el TH era una modalidad terapéutica para la enfermedad hepática terminal y que, por lo tanto, podía dejar de considerarse un procedimiento experimental.⁽⁵⁾

Hoy en día, el TH representa la única alternativa terapéutica para los pacientes afectos de hepatopatías agudas y crónicas que han sobrepasado la posibilidad de ser tratados mediante terapias tradicionales médicas y quirúrgicas.

La oferta de órganos es actualmente insuficiente considerando la gran demanda generada por el aumento de candidatos en lista de espera, lo que ha llevado a la puesta en práctica de nuevos recursos para la expansión del *pool* de donantes. Entre estos recursos tenemos la posibilidad del empleo de injertos de donantes vivos, la bipartición de órganos (técnica de split), los donantes a corazón parado (asistolia controlada y no controlada) y el empleo de otros donantes denominados marginales como los donantes con esteatosis, portadores del VHC, injertos de donantes con polineuropatía amiloidótica (trasplante en dominó), donantes de edad avanzada o añosos.^(6,7)

1.2. ESTADO ACTUAL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA

La constante evolución y mejora progresiva de todos aquellos aspectos relacionados con el TH (mantenimiento del donante, técnicas de extracción, manejo anestésico del donante y receptor, inmunosupresión y cuidados postoperatorios) han propiciado un aumento de las tasas de supervivencia

del injerto y del paciente. En España, según los datos del Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) de 2014, la supervivencia actuarial a 5 años del paciente y del injerto es del 72,7% y 63,8%, respectivamente.⁽⁸⁾

De forma paralela al aumento del número de donantes (36 por millón de población del año 2014) también ha aumentado el número de pacientes que son considerados candidatos para TH. Este aumento de las indicaciones hace que, año tras año, se incremente el número de TH realizados en España, situándose como el país que mayor número de TH por millón de habitantes realiza en todo el mundo. No obstante, la tasa de negativas familiares y judiciales se mantiene en España entre el 15,6% y 15,9% en los 3 últimos años.

El número total de donaciones en España ha pasado de 22,6 donantes por millón de habitantes en 1993 hasta 36 donantes por millón de habitantes en 2014, nuevo record de donación en el mundo. El número de TH ha disminuido levemente en los últimos años si tenemos en cuenta que el total de TH realizados en 2011 fue de 1137, 1084 en 2012, 1093 en 2013 y 1068 en 2014. La estabilización en el número de trasplantes, unido al aumento del número de indicaciones del TH, trae consigo un incremento progresivo de los candidatos incluidos en las listas de espera. En cuanto a la evolución de la lista de espera de TH en España, el número de candidatos en lista el 31 de Diciembre de 2012 fue de 608, de 633 en 2013 y 751 en Diciembre de 2014.⁽⁹⁾

Por otro lado, en 2013, el tiempo medio global en lista de espera fue de 136 días en el caso de receptores adultos y 106,8 días en receptores infantiles, recibiendo el TH antes de los 3 meses tan solo el 50,2% de los pacientes.⁽⁸⁾

La acumulación de pacientes en las listas de espera tendrá una serie de consecuencias como es el deterioro clínico del paciente, el aumento de la mortalidad y la pérdida de la indicación bien por empeoramiento clínico o

bien por progresión tumoral en el caso de pacientes con CHC.⁽¹⁰⁾ Por tanto, a pesar del aumento en el número de donantes y de la reducción de las negativas familiares, el incremento en el número de inclusiones realizadas cada año sobrepasa con creces los beneficios generados por los 2 primeros mecanismos, conduciendo a un incremento progresivo de pacientes en listas de espera de TH.

Analizando estos datos, la solución no es otra sino aumentar el número de donantes. De todo ello se deduce la necesidad de implementar nuevas técnicas y de evaluar más cuidadosamente posibles donantes que en un principio podrían desestimarse, permitiendo así un hipotético incremento en el número de órganos disponibles. Así, este hecho ha adquirido gran relevancia, pasando a ser una prioridad para los distintos grupos de trasplante, del mismo modo que antes lo fueron los aspectos técnicos e inmunológicos.

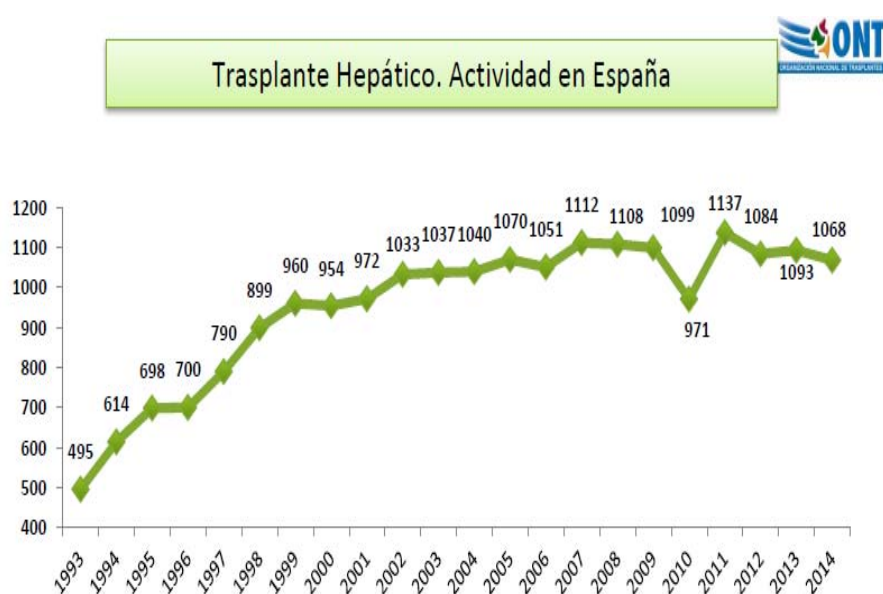


Figura 1. Actividad en trasplante hepático en España (Periodo: 1993-2014)

1.3. ESTRATEGIAS PARA AUMENTAR EL NÚMERO DE INJERTOS HEPÁTICOS

Las estrategias más importantes desarrolladas en los últimos años para incrementar el número de injertos hepáticos son la utilización de injertos convencionales con criterios expandidos y de injertos no convencionales. Entre los injertos que se consideran como no convencionales tenemos los procedentes de bipartición hepática, los procedentes de donante vivo, el trasplante secuencial o en dominó y los donantes en asistolia o a corazón parado (tipo II y tipo III de Maastricht).

1.3.1. INJERTOS CONVENCIONALES CON CRITERIOS EXPANDIDOS

La utilización de injertos con criterios expandidos, también denominados subóptimos o marginales, hace referencia a los órganos que no cumplen las características de ideales pero que sí reúnen las suficientes para garantizar el correcto funcionamiento del injerto asumiendo una serie de implicaciones o riesgos que de ello se derivan. La mayoría de los grupos que realizan TH consideran como injertos hepáticos con criterios expandidos los procedentes de donantes añosos, donantes con esteatosis hepática, donantes con serología positiva para virus de la hepatitis C (VHC) y/o anticuerpos contra el antígeno del core del virus de la hepatitis B (VHB), donantes con neoplasias, donantes con patología hepática benigna y finalmente la reutilización de injertos hepáticos.

En los últimos años, el empleo de estos injertos se ha difundido por todos los centros de Europa y Estados Unidos, pero con el paso de los años ha ido creciendo la incertidumbre acerca de la idoneidad de los mismos según

se han ido analizando los resultados obtenidos a largo plazo.

Son múltiples los trabajos que aparecen en la literatura haciendo referencia a la utilización de injertos con criterios expandidos en el TH.⁽¹¹⁾ Por otro lado, se han publicado guías de actuación elaboradas por distintos grupos de trabajo⁽¹²⁾ e índices de riesgo del donante⁽¹³⁾ con el objetivo de valorar los riesgos y beneficios al realizar un TH utilizando este tipo de injertos frente a los de permanecer en la lista de espera por un tiempo indeterminado a la espera de un órgano ideal.

Aunque los resultados son dispares entre los distintos estudios, todos concluyen que la utilización de estos injertos deberá ser valorada en función de las características del órgano a implantar, del receptor y de la situación del paciente en la lista de espera.

1.3.1.1. DONANTES DE EDAD AVANZADA

A lo largo de los últimos años la edad de los donantes ha ido en progresivo aumento. Así, en el año 2001 la edad media de los donantes hepáticos era de 50 años, mientras que en los últimos 3 años la edad media ha oscilado entre 61,3 y 61,5 años. El empleo de donantes de edad avanzada conlleva asumir el uso de un órgano que con el paso de los años ha ido envejeciendo progresivamente de forma paralela al resto del organismo, y en el que han tenido lugar una serie de cambios fisiológicos y patológicos que deben ser evaluados cuidadosamente.

Otro hecho a tener en cuenta es que con la edad aumenta el riesgo de neoplasias, lo que obliga a realizar una revisión meticulosa de estos donantes con el objetivo de no pasar por alto la presencia de un proceso tumoral que invalidaría inmediatamente la donación.

EDAD DONANTES DE HÍGADO: ESPAÑA 2014

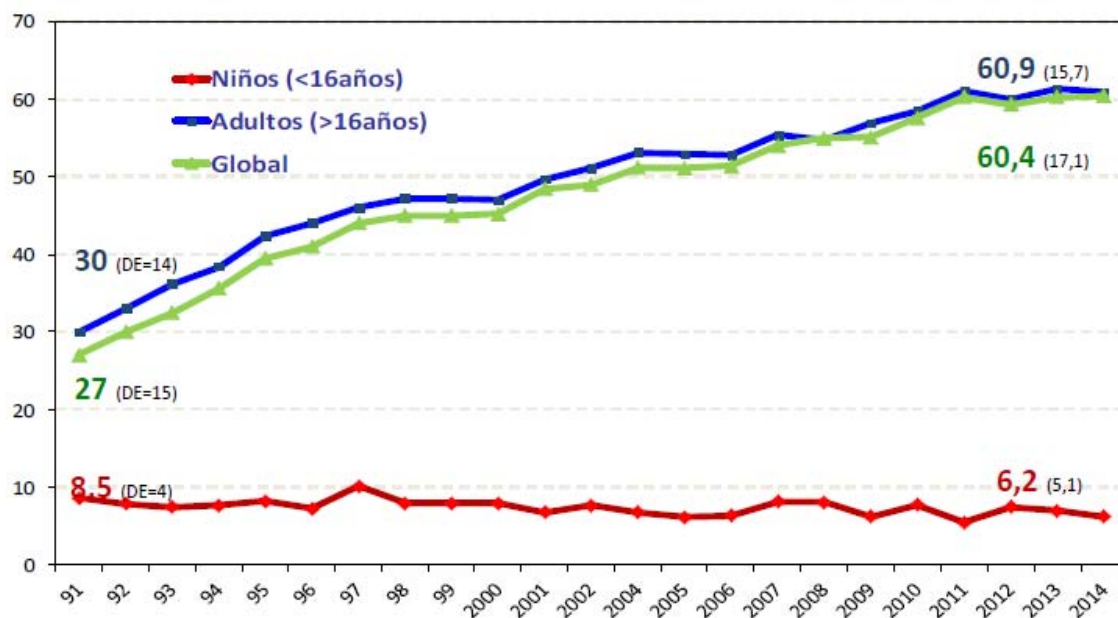


Figura 2. Evolución de la edad de los donantes hepáticos en España (Periodo: 1991-2014). Registro de la ONT

En la actualidad, la edad avanzada *per se* no debe considerarse una barrera para la donación hepática, aunque sí debemos hacer una selección individualizada del donante analizando otra serie de características junto con la edad y tener en cuenta igualmente la situación del receptor de dicho órgano.⁽¹¹⁾

Más adelante revisaremos de forma detallada el proceso de envejecimiento y las distintas características de estos donantes y cuáles son los resultados que se pueden obtener con su utilización.

HÍGADO DE DONANTE DE 90 AÑOS (RECEPTOR-66 años)

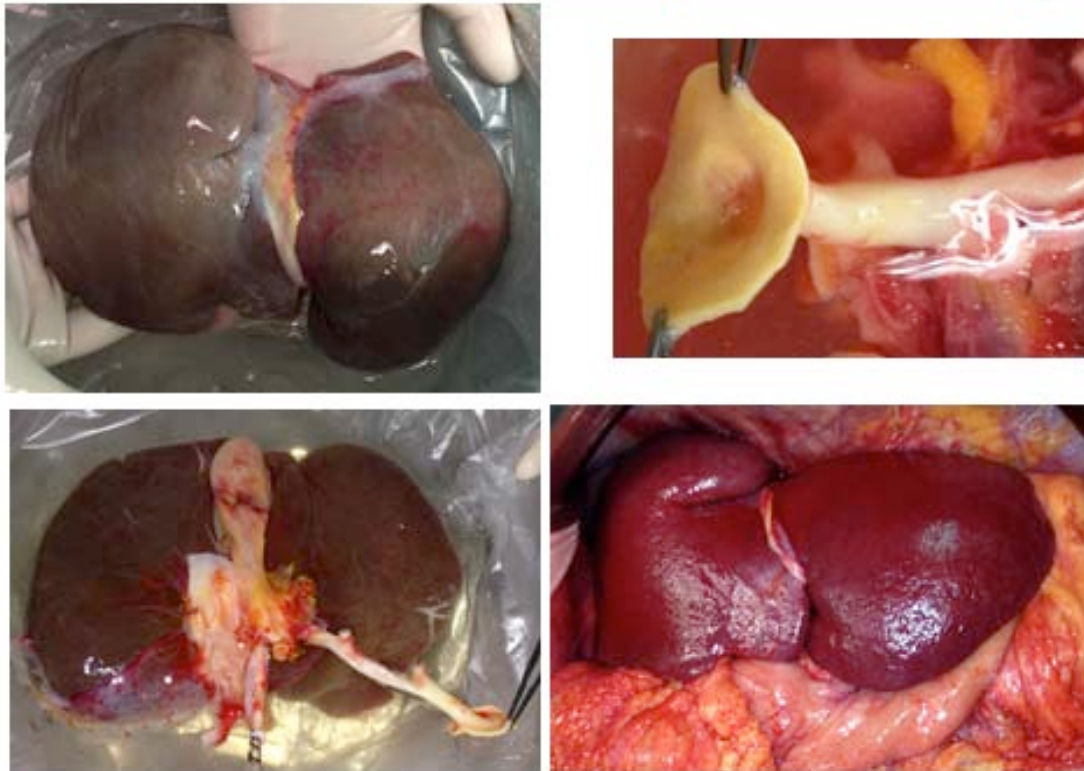


Figura 3. Injerto hepático válido de donante de 90 años. En banco e implantado

HÍGADO CON ESTEATOSIS GRAVE >60%

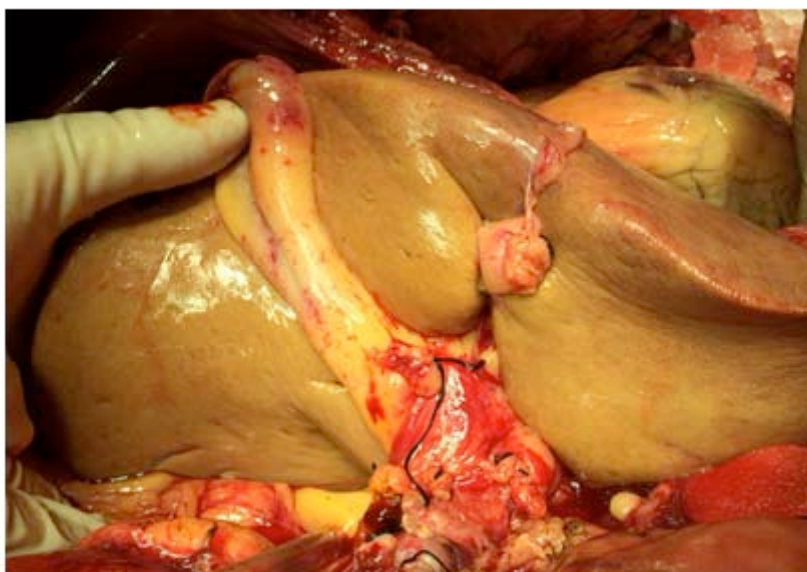


Figura 4. Injerto hepático con esteatosis mayor del 60%. No válido para TH

1.3.1.2. DONANTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA

La esteatosis hepática ha ido aumentando paralelamente a la edad del donante así como a una mayor prevalencia de factores favorecedores de la esteatosis como son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la obesidad, etc.⁽¹⁴⁾ Se estima que la prevalencia de esteatosis hepática entre los donantes en muerte encefálica en todo el mundo occidental puede llegar al 26%.⁽¹⁵⁾ Cuantitativamente, la esteatosis hepática se puede clasificar en 3 grados:⁽¹⁶⁾

- Leve: Esteatosis <30%
- Moderada: Esteatosis 30-60%
- Grave: Esteatosis >60%

Desde el punto de vista cualitativo existen 2 tipos de esteatosis: macrovacuolar o microvacuolar, aunque en la mayoría de los casos ambas aparecen combinadas en distinto grado. La esteatosis macrovacuolar o macroesteatosis es la más perjudicial para el correcto funcionamiento del injerto hepático, ya que provoca alteraciones en la microcirculación intrahepática cuyas consecuencias se hacen notar más durante el proceso de preservación y reperusión del injerto.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Globalmente, la microesteatosis no se considera una contraindicación para el TH. La macroesteatosis leve (<30%) se considera igualmente una condición en la cual los injertos pueden ser utilizados para el TH. Son los injertos con macroesteatosis moderada (30-60%) los que presentan una mayor controversia.

Un estudio reciente en el que se analiza el Registro Científico de Receptores de Trasplante en Estados Unidos, demostró que la macroesteatosis moderada era un factor independiente predictor de menor

supervivencia a 1 año después del TH.⁽²⁰⁾ A pesar de esto, las recomendaciones de la mayoría de los grupos de referencia internacional es que los injertos esteatósicos deben ser evaluados cuidadosamente junto con otros factores, ya que este tipo de injertos es uno de los que más puede contribuir a aumentar el *pool* de donantes.

Además, se ha visto que el grado de macroesteatosis se relaciona con una mayor tasa de fallo primario del injerto (FPI) (13% vs 3%) y una recidiva del VHC sobre el injerto, más precoz y más agresiva.⁽²¹⁻²³⁾

1.3.1.3. DONANTES CON SEROLOGÍA VHC+

El número de donantes con serología positiva para VHC continúa siendo reducido. En el año 2010, en España, según el RETH, un 1,8% de todos los donantes tuvieron una serología positiva para el VHC.

La utilización de injertos procedentes de donantes con serología positiva para el VHC en receptores VHC positivo, se basa en 2 hechos: por un lado la cirrosis hepática asociada a VHC es la principal indicación para el TH, y por otro lado, la reinfección del hígado implantado es universal con una evolución a cirrosis más rápida que en pacientes inmunocompetentes.

Inicialmente se pensaba que la discordancia entre los 2 genotipos virales podía tener un efecto deletéreo en la patogenicidad del virus, pero esto ha quedado ya resuelto al comprobarse varios hechos como que el genotipo 1 es siempre el dominante y que en los pacientes en los que el genotipo del donante se hace dominante, experimentan una recidiva más leve de la enfermedad.⁽²⁴⁾

Aunque en la mayoría de las series publicadas el número de pacientes es escaso, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del paciente e injerto y en el comportamiento de la recidiva de

la enfermedad. El estudio que analiza el registro de la United Network for Organ Sharing (UNOS) es el más amplio hasta la fecha, no encontrando diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados entre los receptores VHC positivo que recibieron un injerto VHC positivo y los que recibieron un injerto VHC negativo.⁽²⁵⁾

En un estudio nuestro, recientemente realizado se observó que un importante número de los donantes no presentaban actividad replicativa en el momento del trasplante.⁽²⁶⁾ Este hecho, no valorado previamente en otros estudios, puede ser un dato importante a tener muy en cuenta, ya que creemos que puede ser la justificación de que estos injertos funcionen igual que los injertos de donantes VHC negativos.

Como conclusión, podemos decir que los injertos hepáticos procedentes de donantes VHC positivos únicamente pueden ser utilizados en receptores VHC positivos y que una biopsia que descarte fibrosis o hepatitis, junto a un estudio microbiológico de la actividad replicativa en ese momento, son necesarios para asegurar una buena optimización de la función del injerto. Con todo ello, los resultados obtenidos permiten que este tipo de injertos deban ser considerados como una fuente más para ampliar el *pool* de donantes. No obstante, la reciente introducción de antivirales VHC y el éxito hasta ahora obtenido consiguiendo una negativización de la carga viral, hace que estos injertos no deban utilizarse a partir de ahora.

1.3.1.4. DONANTES CON ANTICUERPOS ANTI-CORE VHB

Según datos de la ONT, la prevalencia de anti-HBc+ en los donantes de todo el territorio nacional se ha situado en los 3 últimos años entre el 9-10%.⁽⁹⁾

El principal riesgo de la utilización de estos injertos es el desarrollo de

hepatitis B *de novo* en el receptor, basándose en que la presencia de actividad replicativa oculta en el donante puede ser desencadenada por el estado de inmunosupresión tras el trasplante, especialmente en relación con la corticoterapia. Este riesgo puede alcanzar hasta el 70% en pacientes sin anticuerpos frente al VHB, pero disminuye hasta el 0-18% si el receptor es anti- HBs y/o anti-HBc.⁽²⁷⁾

Con estos datos, el empleo de estos injertos en pacientes sin anticuerpos para el VHB parecía en un principio una clara contraindicación para su uso. Sin embargo, con el paso de los años, múltiples estudios han demostrado que la administración profiláctica de antivirales frente al VHB (especialmente lamivudina) de forma aislada o en combinación con la inmunoglobulina humana contra el virus de la hepatitis B pueden llegar a eliminar el riesgo de transmisión de la infección.

Inicialmente, los estudios estaban encaminados al empleo de estos injertos en pacientes con hepatitis por el VHB (HBs-Ag+: antígeno de superficie del VHB+), ya que eran pacientes que iban a precisar profilaxis de por vida, y aunque en un principio parecía que la recurrencia de la enfermedad por el VHB era más frecuente, la mayoría de los estudios concluyeron que las supervivencias obtenidas eran similares a las conseguidas con injertos convencionales.^(28,29)

Posteriormente, los estudios se encaminaron a valorar los resultados del empleo de estos injertos en pacientes HBs-Ag-, obteniendo una tasa media de hepatitis B *de novo* sobre el injerto alrededor del 48%.

Una correcta vacunación del VHB en estos pacientes no pareció disminuir en un principio las tasas de hepatitis *de novo* sobre el injerto, aunque no por ello dejaba de ser un acto obligatorio en todos los candidatos a TH. Igualmente la

profilaxis con IGHB por sí sola tampoco parecía ser efectiva.

Sin embargo, el empleo de una profilaxis postrasplante con Lamivudina y/o IGHB ha demostrado reducir la probabilidad de hepatitis *de novo* sobre el injerto en ambos grupos, reduciendo la tasa del 48% al 12% en los pacientes HBs-Ag negativos y del 15% al 3% en los pacientes HBs-Ag positivo.⁽²⁸⁾

Teniendo en cuenta todo lo expuesto, la utilización de este tipo de injerto parece una buena alternativa para ampliar el *pool* de donantes, siempre realizando un correcto emparejamiento donante-receptor, y aunque los receptores ideales van a ser aquellos HBs-Ag positivos, su utilización en receptores HBs-Ag negativos con una correcta profilaxis antiviral parece ofrecer buenos resultados con unas tasas de recidiva del VHB aceptablemente mínimas.

En un estudio recientemente realizado, el más amplio hasta la fecha, realizando una correcta profilaxis antiviral, se demuestran unos resultados similares a los obtenidos con el empleo de injertos anti-HBc positivo.⁽²⁹⁾ No obstante, se deben realizar estudios más amplios para confirmar estos alentadores resultados.

1.3.1.5. DONANTES CON NEOPLASIAS

Actualmente se considera que un paciente con antecedentes de enfermedad tumoral puede ser candidato a donar sus órganos siempre que hayan transcurrido al menos 10 años desde que se trató el tumor con intención curativa y no haya evidencia de recurrencia de la enfermedad.

Existen una serie de tumores que por su bajo potencial de malignidad no se consideran una contraindicación para la donación de órganos. Entre estos tumores tenemos los carcinomas cutáneos (basocelular y espinocelular

de pequeño tamaño), carcinoma *in situ* de cérvix uterino, tumores del sistema nervioso central (SNC) excepto glioblastoma y meduloblastoma y carcinoma de células renales inferior a 4 cm.

Por otro lado, existe un grupo de tumores en los que se han descrito recidivas a largo plazo, incluso después de 10 años, y que, por lo tanto, son una contraindicación absoluta para la donación de órganos. Entre estos tumores tenemos el melanoma cutáneo y los sarcomas de partes blandas.

Es obligatorio un análisis exhaustivo de las neoplasias encontradas durante la evaluación del donante, quedando la aceptación de la donación supeditada al análisis histopatológico del tumor.

1.3.1.6. DONANTES CON PATOLOGÍA HEPÁTICA SUBYACENTE

Las referencias bibliográficas en cuanto al empleo de injertos hepáticos con enfermedad tumoral benigna son escasas y la mayoría son casos aislados.

Los quistes hepáticos simples aparecen en un 5% de la población, y aunque deben ser valorados en función de su tamaño y localización, por sí solos no contraindican la donación. En algunos estudios se hace referencia a la poliquistosis hepática múltiple bilobar como posible contraindicación para la donación.

La presencia de hemangiomas hepáticos aislados tampoco contraindica la donación por sí solos, aunque debe evitarse cualquier manipulación sobre ellos que pueda originar una rotura espontánea, en cuyo caso debe ser enucleado. En el caso de adenomas hepáticos o lesiones sospechosas de hiperplasia nodular focal, se deben resear y hacer examen histológico. El hígado remanente pos-resección, en caso de confirmar benignidad, determinará su uso para trasplante.

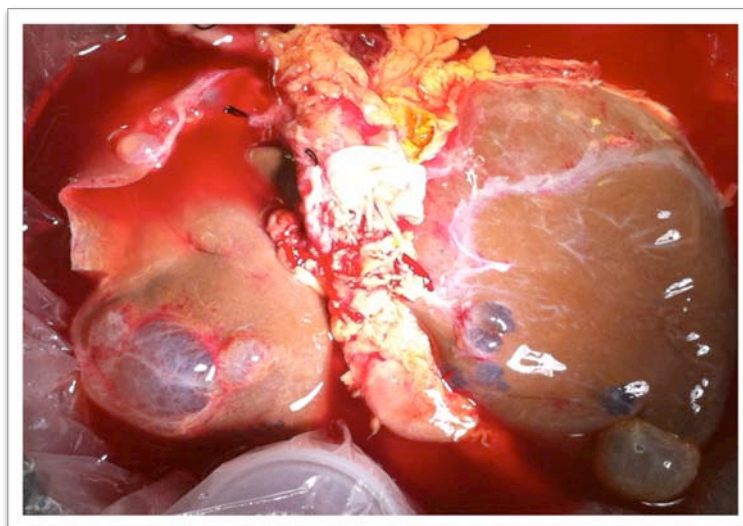


Figura 5. Detalle de un injerto hepático con quistes simples bilobares, válido para TH

En cuanto a los pacientes que presenten lesiones hepáticas postraumáticas, solo van a ser subsidiarios para la donación de órganos los que presenten lesiones grado I y II de la clasificación de la American Association for the Surgery of the Trauma. En estos casos se debe prestar especial interés en conseguir una correcta hemostasia del parénquima hepático y en reparar posibles zonas de fuga biliar.⁽³⁰⁾

1.3.2. INJERTOS HEPÁTICOS NO CONVENCIONALES

Los injertos no convencionales son aquellos que no cumplen criterios ampliados sobre un donante hepático en muerte encefálica. En el año 2014, se realizaron en España 1068 TH, de los cuales 997 fueron de donantes de muerte encefálica y 71(6,6%) de donantes no convencionales (32 TH de donantes de asistolia, 21 de donante vivo, 12 de bipartición hepática (*split*) y 6 de dominó).⁽⁹⁾

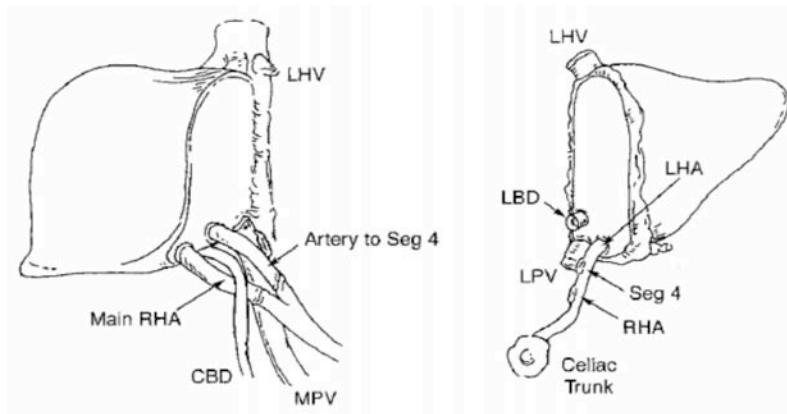


Figura 6. Esquema detallado de una bipartición hepática

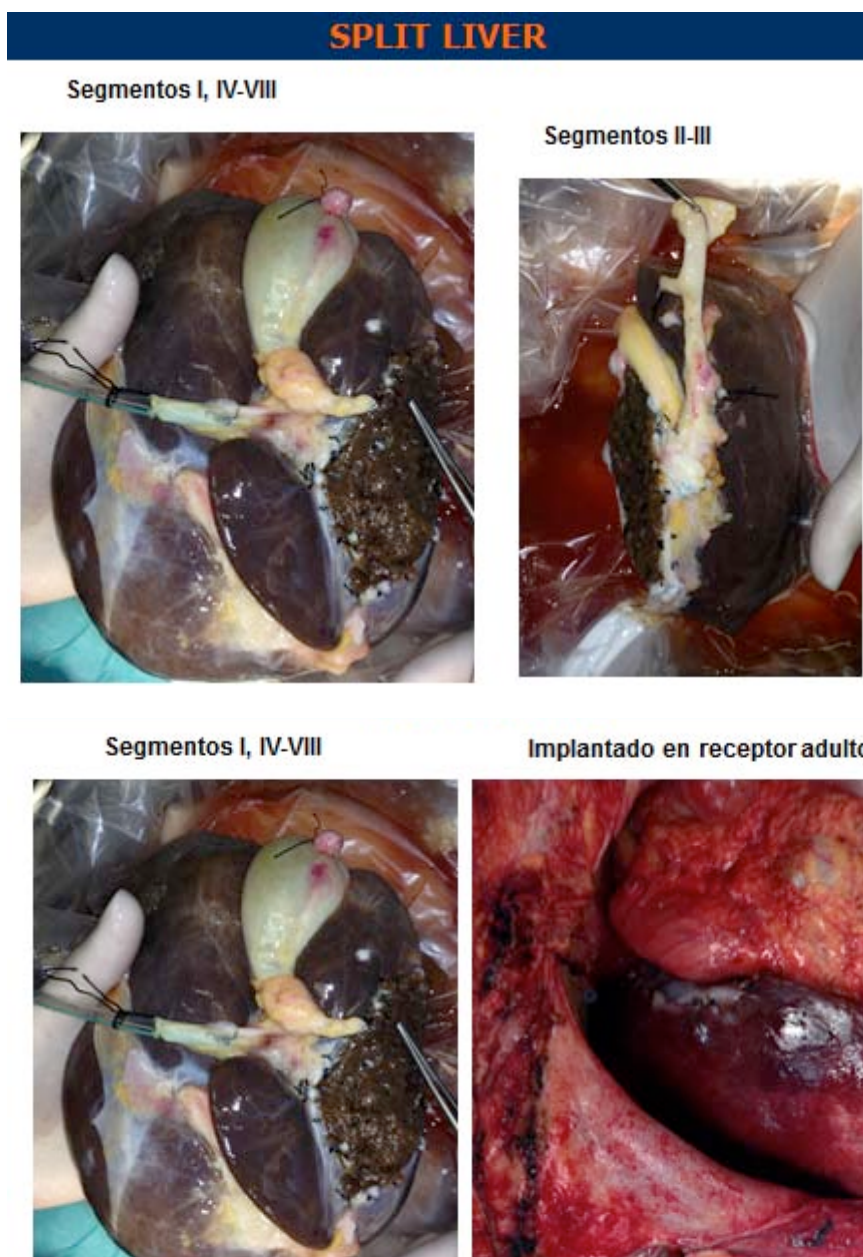


Figura 7. Bipartición hepática: segm. I,IV-VIII (para adulto) y II-III (para infantil)

1.3.2.1. INJERTOS DE BIPARTICIÓN HEPÁTICA (SPLIT)

La capacidad regenerativa del parénquima hepático (un 30-40% de la masa hepática es suficiente para suplir las necesidades del organismo) y la distribución segmentaria de los elementos vasculo-biliares, han llevado a la conclusión de que el hígado es un órgano doble que puede ofrecer los beneficios de ser utilizado en 2 receptores en lugar de en 1 por medio de la división de un injerto convencional.⁽³¹⁻³⁴⁾

La primera descripción de la reducción del injerto hepático para trasplantar a un niño con un injerto de un adulto fue realizada por Bismuth, en 1984, pero el concepto de división de un injerto no fue descrito hasta finales de los años 80, de forma casi simultánea también por Pichlmayr.⁽³¹⁻³²⁾

Los primeros resultados fueron malos, especialmente cuando los injertos se empleaban en 2 adultos.⁽³⁵⁾ Pero con la mejora de las técnicas, un mejor conocimiento de la anatomía intrahepática, un mejor emparejamiento donante- receptor y la introducción de la bipartición *in-situ*, estos resultados han ido mejorando progresivamente.⁽³⁶⁾

A partir del año 1990, muchos centros de todo el mundo comenzaron a desarrollar la técnica de la bipartición hepática, aplicada en la mayoría de los casos al trasplante de un adulto con el lóbulo hepático derecho (LHD) y de un niño con el lóbulo hepático izquierdo (LHI), ya que a pesar de las mejoras técnicas, los resultados cuando se trasplantaba a 2 adultos continuaban siendo controvertidos. Tal fue el auge de la bipartición hepática que a finales del 2008 se habían realizado en Europa más de 4.000 trasplantes con injertos procedentes de bipartición.

El donante ideal para realizar un *split* va a ser un paciente de <50 años, hemodinámicamente estable, con una estancia hospitalaria corta, enzimas

hepáticas normales y sin antecedentes de enfermedad hepática. Sin embargo, donantes de mayor edad pueden ser utilizados siempre que tengan una función aceptable y mantengan intacta su capacidad de regeneración.

Existen 2 técnicas que se pueden llevar a cabo para realizar la técnica de *split*: la bipartición *ex-situ* durante la cirugía de banco una vez extraído el injerto completo, y la bipartición *in-situ* que se realiza durante el proceso de la extracción.⁽³¹⁾ Aunque la bipartición *in-situ* disminuye el tiempo de isquemia fría y presenta una menor tasa de complicaciones biliares, hemorrágicas e isquémicas del segmento IV, los resultados a largo plazo son similares con ambos procedimientos, por lo que la mayoría de los grupos, dada la complejidad del procedimiento *in-situ* y un mayor tiempo de extracción, ha preferido abandonar la técnica *in-situ* y realizarla *ex-situ*.⁽³⁷⁾

Actualmente, la supervivencia del injerto a 3 años procedente de bipartición se sitúa alrededor del 80%, por lo que se considera que el *split* es una opción válida y segura para ampliar el *pool* de donantes, siempre que su aplicación se lleve a cabo en un receptor adulto y en un niño.⁽³⁸⁻⁴¹⁾

Su aplicación en 2 receptores adultos es más controvertida, ya que los resultados de la utilización del LHI aún no han demostrado unos resultados equiparables al trasplante convencional, en especial debido al riesgo de desarrollar un síndrome *small for size* o un fallo primario del injerto por insuficiencia del injerto. Su uso sólo podrá ser considerado en el caso de adultos de pequeño tamaño y siempre previo estudio hepático volumétrico minucioso.

1.3.2.2. INJERTOS DE DONANTE VIVO

El trasplante hepático de donante vivo (THDV) es otra buena alternativa al empleo de injertos convencionales para ampliar el *pool* de donantes. La donación del LHI, desde hace tiempo, se ha convertido en una técnica de gran éxito para el TH pediátrico. En cuanto al empleo de esta técnica para receptores adultos, sólo algunos centros realizan la técnica empleando el LHD del donante, y en menos casos el LHI.

Las ventajas del THDV incluyen una optimización en el emparejamiento donante-receptor, mayor sincronización entre la extracción del injerto y el implante en el receptor y, por lo tanto, menor tiempo de isquemia fría.^(42,43)

El primer THDV fue realizado por Strong et al.⁽⁴⁴⁾ en Australia, y la primera serie fue publicada por Broelsch et al.⁽⁴⁵⁾ en 1991 incluyendo 20 THDV realizados en niños.

Inicialmente varios estudios constataron que el THDV no solo disminuía la mortalidad en lista de espera, sino que además mejoraba las supervivencias con respecto al empleo de injertos convencionales, eso sí, asumiendo un mayor costo del procedimiento.⁽⁴⁶⁾ Más tarde, otros estudios objetivaron que estos costes se equiparaban cuando el THDV era realizado en centros con amplia experiencia, y que la mejor supervivencia obtenida en realidad se debía a que los receptores de THDV tenían menor tiempo en lista de espera y una situación funcional hepática según el índice MELD. Sin embargo, la principal limitación del THDV ha sido siempre el riesgo que supone el procedimiento para el donante, hasta tal punto que algunos centros han cerrado el programa de donación en vivo tras el fallecimiento de algún donante. Como ejemplo de esta preocupación por las posibles complicaciones en el donante, en Estados Unidos en el año 2001 se

realizaron 519 THDV, mientras que en el 2003 esta cifra disminuyó hasta 320.⁽⁴⁷⁾

El donante vivo suele ser un familiar directo o un cónyuge, con compatibilidad ABO preferiblemente y por lo general menor de 60 años. Un estudio valorando la edad del donante (<50 años vs \geq 50 años) no encontró diferencias significativas en la aparición de complicaciones graves en el donante. Sin embargo, cuando se realizaba la donación del LHD incluyendo la vena suprahepática media, de donantes >50 años, quedando un remanente hepático <35%, la aparición de complicaciones graves aumentó significativamente.

Actualmente, tanto el TAC helicoidal (tomografía axial computerizada) como la RM (resonancia magnética) nos permiten calcular el volumen parcial o total del hígado con gran fiabilidad.⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ Junto con la estimación del volumen hepático, ambas pruebas son claves para el adecuado conocimiento de la anatomía vascular del hígado, lo que permite minimizar el riesgo de potenciales complicaciones, tanto en el donante como en el receptor. La RM además permite un estudio detallado de la anatomía biliar, por lo que actualmente debe ser la exploración de elección en la evaluación del potencial donante vivo.⁽⁵¹⁾

Como ya se ha comentado, el empleo del LHD para el THDV en adultos ofrece ventajas con respecto al empleo del LHI. Entre estas ventajas se encuentra que el cálculo aproximado de que el LHD representa aproximadamente 2/3 de la masa hepática global, es suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas del donante, y que las anastomosis vasculares son más fáciles de realizar debido a la disposición del injerto en el espacio subfrénico.

Sin embargo, el empleo del LHI, en general, ha quedado limitado a

receptores con un peso <60 Kg. En este contexto, múltiples estudios han examinado el efecto de la relación del peso del injerto con respecto a la del receptor (graft-recipient / weight ratio) en la función del injerto.

En cuanto a los resultados obtenidos en el receptor, según datos de la UNOS sobre 2.473 THDV realizados en Estados Unidos, la supervivencia de injerto y receptor a 1, 3 y 5 años es del 82,5%, 72,3% y 66%, respectivamente; y 90,1%, 82,6% y 77,8%, respectivamente; similares a las obtenidas de forma global con injertos convencionales.⁽⁵²⁾ En Europa, los datos del Registro Europeo de Trasplante (ELTR) sobre 2.370 THDV mostraron una supervivencia del injerto a 1, 3 y 5 años del 80%, 73% y 70%, respectivamente.⁽⁵³⁾ Finalmente, los datos en nuestro país del RETH en base a 364 TH de donante vivo realizados hasta el 31-12-2014, mostraron una supervivencia del paciente a 1 y 5 años del 89,4 y 73,6%, respectivamente y del injerto del 82% y 64,7%, respectivamente.⁽⁸⁾

En la actualidad, una vez resuelta la idoneidad de estos injertos para el TH, los estudios se centran en qué tipo de pacientes se van a beneficiar más de su utilización. Los estudios que analizan los resultados del THDV en pacientes con cirrosis por el VHC inicialmente sugerían que favorecía la recidiva precoz y agresiva de la infección por el VHC sobre el injerto. Sin embargo, hasta el momento, ninguno de estos estudios ha demostrado que este hecho disminuya la supervivencia del paciente e injerto.⁽⁵⁴⁾

Últimamente uno de los aspectos más debatidos ha sido la indicación del THDV en pacientes con HCC, y es que su aplicación permite en estos pacientes disminuir el tiempo en lista de espera con la consiguiente disminución del riesgo de progresión de la enfermedad. Además, permitiría realizar el TH en pacientes con estadios más avanzados (siempre que esto aportase un beneficio

en las tasas de supervivencia) que no cumpliesen criterios sin que esto repercutiese en el reparto de injertos entre el resto de candidatos. Este último hecho es algo que aún no está del todo claro y que se debe confirmar mediante la realización de protocolos clínicos sobre la ampliación de los criterios del TH con injertos procedentes de donante vivo en pacientes con HCC.⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾

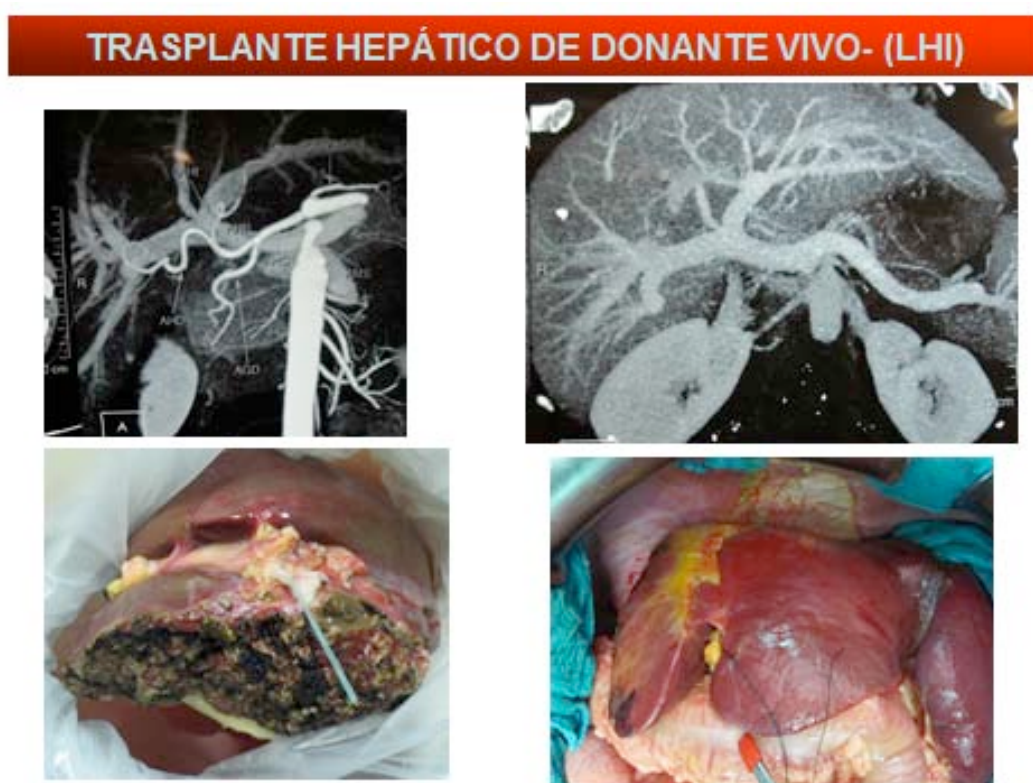


Figura 8. Trasplante hepático de donante vivo. LHI

1.3.2.3. INJERTOS DE TRASPLANTE HEPÁTICO SECUENCIAL (EN DOMINÓ)

Este tipo de trasplante secuencial o en dominó consiste en la realización de un TH con un injerto convencional de donante en muerte encefálica en un receptor que presente una enfermedad metabólica, receptor que a su vez se convierte en donante de su hígado para un segundo receptor. Hasta el 31-12-2014, en España se habían realizado 140 TH en dominó.⁽⁹⁾

En la mayoría de los casos descritos en la literatura, la enfermedad metabólica del primer receptor es una polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) tipo I, aunque se han descrito casos en pacientes con otras metabolopatías como la hiperoxaluria.⁽⁵⁸⁾

La explicación de este procedimiento es que el hígado de estos pacientes es un órgano sano con todas sus funciones preservadas, excepto por una alteración metabólica puntual. En el caso de la PAF tipo I, esa metabolopatía consiste en la producción de una proteína anómala que se va a depositar en los tejidos en forma de sustancia amiloide alterando su función. Esta alteración funcional se caracteriza por una polineuropatía periférica y del sistema vegetativo que comienza a manifestarse a los 30-40 años de edad, causando la muerte del paciente a los 10-12 años del inicio de los síntomas. En estos pacientes el TH interrumpe el curso de la enfermedad permitiendo cierta mejoría clínica.⁽⁵⁹⁾

El injerto obtenido del paciente con PAF es un injerto normofuncionante salvo por la producción de la proteína amiloide, por lo que seguirá la historia natural de la enfermedad, depositándose en los tejidos y produciendo clínica varias décadas después. Tan solo se han descrito 2 casos aislados de polineuropatía antes de los 10 años en receptores de TH secuencial.^(60,61) Debido a esta situación, van a ser injertos que se utilicen en receptores de edad avanzada, preferentemente >60 años de cualquier etiología, asumiendo que conociendo la historia de la PAF, ésta no va a producir sintomatología hasta varias décadas después, no habiéndose descrito hasta la fecha casos de que sea la causa de la muerte del paciente.

El primer trasplante secuencial se realizó en 1995, y desde entonces hasta el 2009 se habían registrado más de 600 trasplantes.⁽⁶²⁾

La obtención del injerto afecto por PAF presenta una serie de peculiaridades técnicas. La más importante es en referencia a la vena cava retrohepática. Ésta puede preservarse en el primer receptor, condicionando la calidad del injerto, o bien extraerse con el injerto, condicionando la necesidad en ocasiones de bypass veno-venoso.

Los resultados del trasplante hepático son similares a los pacientes que no deciden donar su hígado, con una supervivencia a 1 y 5 años del 91,8% y 88,4% respectivamente.

1.3.2.4. INJERTOS DE DONANTES EN ASISTOLIA O PARADA CARDIACA (DPC)

La donación en muerte encefálica ha sido la modalidad de trasplante más extendida desde el inicio del TH. Pero en las primeras etapas de desarrollo experimental del mismo, allá por los años 60, los injertos provenían de donantes en parada cardíaca. En el momento actual, la necesidad imperiosa de ampliar el *pool* de donantes ha reactivado de nuevo esta modalidad de TH.⁽⁶³⁾

En el año 1995, durante el “I International Workshop on donation after cardiac death” (DCD), se establecieron las categorías de Maastricht en un intento de clasificar a este tipo de donantes en parada cardíaca (DPC).^(64,65)

- I: Muerte a la llegada al hospital
- II: Resucitación insatisfactoria
- III: Espera de la parada
- IV: Parada durante la muerte encefálica

Las categorías I y II corresponden a la donación no controlada y las categorías III y IV a la donación controlada.

Existen unas premisas legales para la donación en asistolia: los conceptos de consentimiento informado y consentimiento presumido. De esta manera,

hay países en los que cualquier persona fallecida es donante potencial salvo rechazo expreso del fallecido en vida o de la familia. Así, en los países que aceptan el consentimiento presumido, como es el caso de España, se permite la aplicación de maniobras de mantenimiento de la circulación hasta conseguir el consentimiento judicial y de la familia para proceder a la extracción de órganos.

En la última década, el TH con injertos procedentes de DPC ha tenido un fuerte crecimiento tanto en USA como en toda Europa. En consecuencia, en algunos países europeos, el donante en asistolia representa hasta el 20% de todos los TH realizados. Pero a pesar de este fuerte crecimiento, no ha sido hasta hace pocos años cuando ha existido una tendencia a establecer unas directrices comunes en todo el mundo que definieran correctamente al donante en asistolia, con el fin de homogeneizar el procedimiento en un intento de conseguir los mejores resultados posibles.⁽⁶⁶⁾

La mayoría de los registros han obtenido resultados similares, mostrando una supervivencia menor con el empleo de estos injertos, principalmente debido a unas mayores tasas de complicaciones biliares, sobre todo de tipo isquémico.^(67,68) De hecho, se ha comunicado que el empleo de injertos de DPC tiene un riesgo 1,85 veces mayor de fracaso que el empleo de injertos convencionales.⁽⁶⁹⁾ A pesar de estas diferencias encontradas en la supervivencia, en ningún caso fueron estadísticamente significativas.

En un estudio realizado utilizando la base de la UNOS se concluyó que el empleo de DPC con una correcta selección del donante y del receptor proporcionaba unos resultados equiparables al empleo de injertos procedentes de donantes convencionales.⁽⁷⁰⁾

Es de destacar que la validez del DPC es más baja que la del donante

convencional por la aplicación de unos criterios de selección más estrictos. Esta tasa de utilización es de aproximadamente el 45% de todos los donantes valorados, disminuyendo hasta el 20% para DPC no controlados según la experiencia publicada por el Hospital Clinic de Barcelona⁽⁷¹⁾ y nuestro grupo del Hospital 12 de Octubre.⁽⁷²⁾

A) TH con DPC controlado (tipos III y IV de Maastricht)

Los resultados con estos injertos son variables. Al comienzo surgieron 2 problemas que comprometían el funcionamiento del injerto, y que fueron el FPI (5-10%) y la colangiopatía isquémica (20-25%). Con el tiempo, estos resultados han mejorado considerablemente, habiéndose publicado recientemente tasas de colangiopatía isquémica en torno al 10%.^(73,74) Se han descrito supervivencias del injerto a 3 y 5 años del 80 y 75%, respectivamente, similares a los donantes convencionales, por lo que estos injertos deberían ser empleados por todos los grupos de trasplante para ampliar el pool de donantes.⁽⁷⁵⁾

B) TH con DPC controlado (tipos I y II de Maastricht)

En cuanto al TH con DPC no controlado (tipos I y II de Maastricht), el tipo II es el único aceptado hoy en día. Aunque no fue hasta 1994 cuando se realizó el primer TH con DPC en España, somos el país que más experiencia acumula con esta variedad de TH. Entre los grupos que realizan TH con DPC no controlado se encuentran Barcelona, La Coruña, Granada y Madrid (Hospital 12 de Octubre). Los otros países con programa de TH con DPC no controlado son Francia, Países Bajos, Italia y Austria.⁽⁷⁶⁾ Los resultados publicados son excelentes con unas tasas de supervivencia a 1 y 3 años entre el 75-85%,

publicadas tanto por el grupo de Barcelona como por el de Madrid, y unas tasas de FPI y de colangiopatía isquémica en torno al 10%.^(71,72)



Figura 9. Trasplante hepático con injerto de asistolia no controlada

1.4. TRASPLANTE HEPÁTICO CON DONANTES DE EDAD AVANZADA

1.4.1. PROCESO DEL ENVEJECIMIENTO

El tiempo modifica muchos de los procesos biológicos. No podemos ignorar el hecho de que envejecer es el declive gradual de la integridad fisiológica, que incluye el deterioro de las funciones neuronal, inmunológica, humoral y metabólica, dando como resultado una mayor vulnerabilidad que se traduce por susceptibilidad a determinadas enfermedades y un aumento de la probabilidad

de fallecimiento. El envejecimiento no es un proceso homogéneo, ya que los distintos órganos de distintas personas se ven influenciados de forma muy diferente por diversos factores, incluyendo la impronta genética, el estilo de vida, la exposición ambiental, etc.

Los gerontólogos frecuentemente categorizan el proceso de envejecimiento en normal, usual y próspero:

- Normal:** Cambios fisiológicos que se dan universalmente en todos los individuos.

- Usual:** Cambios fisiológicos que no aparecen siempre.

- Próspero:** Cambios fisiológicos sin impacto en el funcionamiento del organismo

1.4.1.1. CARACTERÍSTICAS DEL ENVEJECIMIENTO

1.4.1.1.1. Aumento de la mortalidad con la edad después de completar el proceso de maduración

A principios del siglo XIX, se describió por primera vez el incremento exponencial de la mortalidad con la edad debido a diferentes causas, fenómeno que aún persiste en la actualidad.⁽⁷⁷⁾

El envejecimiento de la población es un fenómeno mundial que ha afectado o va a afectar a todos los seres humanos del planeta. El actual alargamiento de la vida no tiene precedentes en la historia de la humanidad. El aumento del porcentaje de las personas de edad superior a los 60 años está acompañado por la disminución del porcentaje de niños y adolescentes menores de 15 años.

La proporción de ancianos ha crecido de forma continua durante el siglo XX y

se prevé que la tendencia proseguirá en el siglo XXI. En 1950, la proporción de personas de edad avanzada era del 8%; en 2000, del 10%; y en 2050 se proyecta que llegará al 21%.^(78,79)

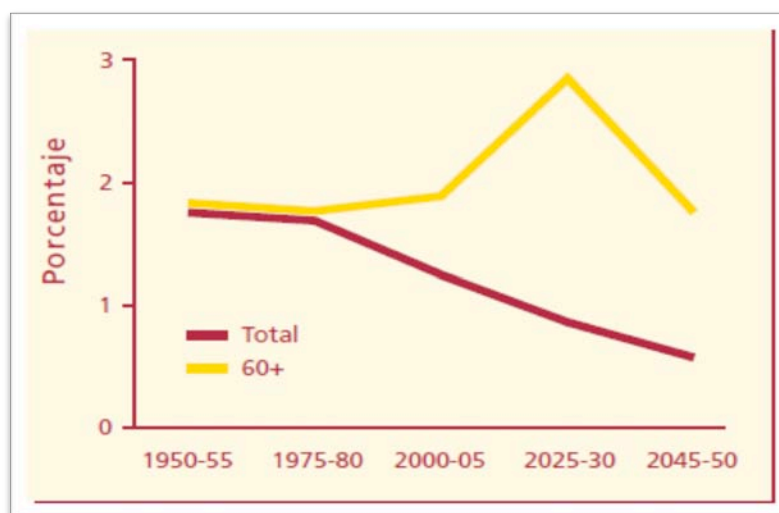


Figura 10. Promedio anual del crecimiento de la población, 1950-2050

1.4.1.1.2. Cambios en la composición bioquímica de los tejidos

Con el incremento de la edad hay un descenso notable de la masa corporal magra y ósea en humanos. Aunque la grasa del tejido celular subcutáneo también disminuye con la edad, la grasa corporal total no varía, lo que conlleva un aumento global del tejido adiposo.⁽⁸⁰⁾

A nivel celular se han descrito múltiples cambios moleculares asociados al envejecimiento en varios tejidos de diferentes organismos. Los dos primeros descritos fueron el incremento de la lipofuscina (pigmento de la edad) y el incremento del *cross-linking* en matrices extracelulares como el colágeno.^(81,82)

En recientes estudios realizados en ratones y primates se ha demostrado cómo la regulación de los genes gamma-H2AX y 53BP1 también se encuentra alterada con la edad, genes que codifican moléculas relacionadas con la rotura

de la doble cadena de DNA y/o disfunción cromosómica por alteración de los telómeros.^(83,84)

Otras moléculas encontradas que se alteran con el envejecimiento son las involucradas en fenómenos de transcripción y síntesis de proteínas como la glicación y la oxidación.^(85,86)

1.4.1.1.3. Disminución progresiva de la capacidad biológica

Se han encontrado numerosos cambios fisiológicos asociados al incremento de la edad en diferentes estudios. Los principales ejemplos son la disminución de la tasa de filtrado glomerular, la disminución del gasto cardiaco y la disminución de la capacidad vital.⁽⁸⁷⁾

La disminución de estos parámetros se produce linealmente desde los 30 años, aunque este dato es bastante heterogéneo y varía entre diferentes individuos y organismos.

1.4.1.1.4. Reducción de la capacidad adaptativa a cambios ambientales

La característica fundamental del envejecimiento es la pérdida de la capacidad para mantener la homeostasis con el paso de los años. Esto se manifiesta principalmente, no por cambios en parámetros basales o de reposo, sino como una respuesta anómala ante un estímulo externo.

La respuesta inmune también se altera en individuos de edad avanzada, lo que conlleva una disminución de la capacidad para combatir infecciones, menor capacidad de respuesta adquirida con las vacunas, mayor incidencia de enfermedades autoinmunes y alteración en la afinidad y reconocimiento del antígeno por los linfocitos.⁽⁸⁸⁾

1.4.1.1.5. Aumento de la susceptibilidad y vulnerabilidad a la enfermedad

La incidencia de enfermedades mortales aumenta paralela con la edad, de forma que las diferencias encontradas entre las principales causas de muerte, si comparamos la población entre 25-44 años y la población mayor de 65 años, son notables:⁽⁸⁹⁾

- Enfermedad cardiovascular: 92 veces
- Tumores: 43 veces
- Enfermedades del sistema respiratorio: 100 veces
- Accidentes cerebrovasculares agudos: 100 veces
- Neumonía/Gripe: 89 veces

Las causas de este drástico ascenso del riesgo de mortalidad no se conocen del todo bien, aunque se piensa que juegan un papel muy importante los cambios funcionales que tienen lugar en varios tipos de células, lo que implica un daño en la función del tejido y el órgano y, por lo tanto, un mayor riesgo de enfermedad.

1.4.1.2. MECANISMOS Y TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO

En un esfuerzo por comprender de forma adecuada los cambios que acontecen durante el envejecimiento, se han propuesto diferentes teorías. Sin embargo, hasta el momento, lo que se sabe de los mecanismos moleculares envueltos en el envejecimiento es controvertido y difícilmente demostrable. No existe una teoría única, teniendo en cuenta que todos los cambios que suceden pueden variar entre distintos organismos, tejidos y células, existiendo como único denominador común el daño del DNA.

Teorías del envejecimiento:

1. Genéticas o desarrolladas

- * Teoría del pleiotropismo antagonista
- * Teoría de la longevidad de los genes
- * Teoría del soma desechable

2. Estocásticas o adquiridas

- * Teoría del estrés oxidativo y de los radicales libres
- * Teoría de los errores acumulados en el DNA
- * Teoría autoinmune
- * Teoría neuroendocrina

1.4.1.3. PROCESO DE ENVEJECIMIENTO DEL HÍGADO

Para realizar una selección adecuada a la hora de emplear injertos de donantes añosos en el TH, es imprescindible tener en cuenta una serie de procesos y cambios que van asociados al envejecimiento del hígado.

1.4.1.3.1. Cambios volumétricos y morfológicos

El hígado relacionado con el cuerpo humano constituye el 4% en el neonato, descendiendo hasta el 2% en el anciano. La masa hepática se reduce entre un 20% y un 40% con la edad, y el flujo hepático de sangre disminuye hasta el 50% entre la tercera y la octava décadas de la vida.⁽⁹⁰⁾

La atrofia hepática varía según la raza, de manera que entre los caucásicos el peso del hígado disminuye entre los 50 y los 60 años, mientras que en los orientales el descenso es progresivo entre los 50 y los 80 años. Esta diferencia parece estar asociada a factores nutricionales, ya que se ha visto que a mayor ingesta proteica mayor peso del hígado.⁽⁹¹⁾

La forma del hígado también cambia con la edad, ya que se moldea para adaptarse a órganos vecinos y adquiere surcos y protuberancias en su superficie.

La lipofuscina se acumula en los hepatocitos con la edad y también se observa en pacientes jóvenes con desnutrición grave, lo que representa un aspecto que ha sido descrito como "atrofia parda".

Los hígados de pacientes mayores tienen más macrohepatocitos (células grandes), asociados a un aumento de la poliploidía.^(92,93)

1.4.1.3.2. Cambios hemodinámicos

El flujo sanguíneo disminuye con la edad a razón del 0,3-1,5% por año a partir de los 25 años, lo que supondría una reducción del 40-45% en una persona de 65 años con respecto a otra de 25.

1.4.1.3.3. Cambios histológicos

Durante el curso de envejecimiento del hígado aparecen una serie de lesiones degenerativas citoplasmáticas localizadas principalmente en la región centrolobulillar que son: esteatosis parcellar, aclaramiento y balonización celular.

Por otro lado, de forma más llamativa tienen lugar cambios en el núcleo de los hepatocitos, que se encuentra normalmente agrandado, de forma irregular, con vacuolas más o menos frecuentes y con más de 2 nucleólos.⁽⁹⁴⁾

1.4.1.3.4. Cambios ultraestructurales

El nucleólo de los hepatocitos, además de encontrarse aumentado de tamaño, tiene un incremento del ADN. Sin embargo, la actividad del retículo endoplásmico liso y de los microsomas hepatocitarios disminuye con la edad.

Estos cambios indican que los hepatocitos funcionantes en el hígado de personas de edad avanzada tienen un estado de hiperfuncionalidad, por lo que este conjunto de anomalías, más que una lesión hepática, refleja una adaptación a las nuevas necesidades metabólicas ligadas a la edad.⁽⁹⁴⁾

1.4.1.3.5. Alteraciones funcionales

Aunque muchas funciones del hígado disminuyen con la edad (disminuye la desmetilación de la eritromicina, la eliminación de galactosa y la eliminación de cafeína reducida), las pruebas de función hepática estándar (transaminasas, fosfatasa alcalina) sólo se alteran mínimamente.⁽⁹³⁾

Los resultados son contradictorios con respecto a la síntesis de albúmina en los hígados añosos. Estudios en animales han mostrado una reducción consistente en una pérdida de masa en el hígado aunque esto no fue confirmado en un estudio en personas mayores sanas. La albúmina en suero disminuye levemente con el envejecimiento humano normal.⁽⁹⁵⁾

El metabolismo del colesterol LDL disminuye con la reducción de los receptores de LDL en pacientes de edad avanzada lo que podría contribuir a unos niveles de LDL séricos mayores en los adultos añosos.⁽⁹⁵⁾

El contenido del citocromo P450 disminuye con la edad, hasta el 32% comparando los individuos mayores de 70 años con un grupo de 20-30 años de edad. Esto puede explicar el hallazgo de que la depuración metabólica de muchos medicamentos sea un 20-40% más lenta en las personas mayores.^(96,97)

Las bajas cantidades de antagonistas de la vitamina K, necesaria para anticoagular a las personas mayores, son consistentes con la edad y relacionadas con la disminución de la síntesis de factores de coagulación vitamina K- dependientes.⁽⁹⁸⁾

Aunque la función y la anatomía de la vesícula biliar están bien conservadas en la vejez, la composición de la bilis tiene un índice litogénico mayor, lo que predispone a la persona mayor a la formación de cálculos biliares de colesterol.⁽⁹⁹⁾

Los hígados jóvenes muestran una respuesta contundente de regeneración ante la lesión hepática, que se caracteriza por el aumento de la actividad de la aMPK (*mitogen-activated protein kinase*). Esto disminuye con la edad en animales y seres humanos.⁽⁹²⁾

1.4.2. EXPERIENCIA EN TH CON INJERTOS DE EDAD AVANZADA

La edad media de los donantes hepáticos en España ha ido aumentando progresivamente en los últimos años, respondiendo a la necesidad creciente de aumentar el número de injertos disponibles. Así, la edad media global de los donantes en 2014 fue de 60,4 años, correspondiendo a 60,6 años en adultos. En el periodo 2012-2014, el 18,4% de los donantes tenían más de 75 años.⁽⁹⁾

El hecho de aumentar el límite de edad de los donantes va a suponer un incremento significativo en cuanto al número de injertos hepáticos disponibles para el trasplante, además de otros como los renales y cardíacos.

1.4.2.1. VALORACIÓN Y MANEJO DE LOS DONANTES HEPÁTICOS

La definición de un injerto ideal es diferente de un donante ideal. El injerto ideal puede influenciarse por diversas variables que aparecen después de la extracción tales como el tiempo de isquemia fría o que el injerto sea parcial o procedente de bipartición o *split*.⁽¹⁰⁰⁾ Los donantes se consideran marginales o

con criterios ampliados si existe riesgo de disfunción inicial o FPI. No obstante hay una falta de acuerdo en cuanto a las definiciones de disfunción primaria, función inicial mala y FPI. Se ha sugerido que el término disfunción primaria se puede utilizar para todos los injertos que funcionan mal en el periodo post-TH inmediato (v.g., FPI y función inicial mala). El FPI se refiere a cuando el injerto falla y amenaza la vida del enfermo en la primera semana post-TH, salvo que se realice un re-TH. Por otro lado, el FPI también se define como unos niveles de AST >2000UI/L, tiempo de protrombina >16 segundos y niveles de amonio >50 micromol/L entre el 2º y 7º posterior al TH en un contexto de medidas de soporte vital.⁽¹⁰¹⁾

Aunque los donantes marginales no son donantes óptimos, constituyen una alternativa viable para los candidatos en lista de espera en riesgo de fallecer mientras esperan un TH.⁽¹⁰²⁾ En el momento actual no existe una definición clara del donante marginal. Entre las características del donante que pueden influir en el desarrollo del FPI y mala función inicial en el receptor se refieren el aumento de la edad, la isquemia prolongada, la hipotensión, la administración de fármacos inotrópicos, los donantes asistólicos y la esteatosis.⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾ Revisando la literatura, se han descrito 13 variables del donante que pueden asociarse a la mala función del injerto y a la mortalidad del receptor: edad del donante, raza, sexo, peso, grupo sanguíneo, causa de muerte cerebral, estancia hospitalaria, insuficiencia pulmonar, uso de vasopresores, parada cardiaca, alteración del perfil hepático, tiempo de isquemia fría prolongado, esteatosis del injerto, hipernatremia, injertos hepáticos de asistolia y serología positiva para VHB o VHC.^(13,21,102) A pesar de todo, hay una gran variabilidad en el número y tipo de variables incluídas en el término criterios ampliados. Así, mediante modelos de regresión de Cox, se identificaron 7 variables que aumentan de forma

independiente el riesgo de fallo del injerto: las variables edad del donante superior a 40 años (sobre todo >60 años), donación en asistolia e injertos parciales o procedentes de split, se asocian de forma muy significativa al fallo del injerto, mientras que la raza negra, peso bajo, accidente cerebrovascular y otras causas de muerte cerebral se asociaron también al fallo del injerto aunque de manera menos significativa.⁽¹³⁾ Otras investigaciones con respecto a los criterios ampliados refieren la edad del donante >55 años, la estancia hospitalaria >5 días, el tiempo de isquemia fría >10 horas y el tiempo de isquemia caliente >40 minutos, como factores de riesgo predictores de mal pronóstico después del TH.⁽¹⁰⁵⁾

Con la intención de analizar la influencia de varios criterios marginales en donantes, se ha elaborado un índice o puntuación de marginalidad del injerto hepático con las siguientes variables: donantes >60 años, estancia en UCI >4 días, tiempo de isquemia fría >13 días, episodios de hipotensión <60 mmHg durante una hora, bilirrubina >2 mg/dl, ALT >170 UI/L, AST >140 UI/L (asignación de 1 de cada una de estas variables), uso de dopamina a dosis >10 microg/kg, sodio sérico >155 mEq/L (asignación de 2 de cada una de estas variables). Los receptores de donantes marginales con una puntuación ≥ 3 presentan una supervivencia del injerto y un retraso en la recuperación funcional significativamente peor.⁽¹⁰⁶⁾

1.4.2.2. EVALUACIÓN Y MANTENIMIENTO DE LOS DONANTES AÑOSOS

Entre el 70-88% de los donantes >70 años fallecen por enfermedad cerebrovascular.^(7,107-110) Cuando se declara la muerte cerebral y se considera la donación hepática es considerada, el objetivo primordial es mantener la viabilidad del injerto hepático. Así, las medidas dirigidas a la protección del

injerto son las siguientes: resucitación en caso de parada cardíaca, mantenimiento de una circulación efectiva para prevenir la lesión de isquemia, evitar la hipovolemia para mantener la TA sistólica por encima de 90 mmHg o la PVC por encima de 10 cm de H₂O, transfusión sanguínea si el hematocrito es menor de 25%, oxigenación para mantener la PaO₂ entre 70-100 y la saturación de O₂ al 95%, prevención de la infección y el mantenimiento de la normotermia y diuresis mayor de 1 ml/kg/hora. El mantenimiento de una TA sistólica entre 80-100 mmHg, durante más de una hora es considerado como un criterio de marginalidad por algunos autores.^(107,111) Cuando la TA sistólica es <100 mmHg, se indica la infusión de dopamina para aumentar el flujo mesentérico y renal. La dosis inicial es de 2-5 mcg/kg/min, teniendo en cuenta que la función renal empeora y que la necrosis tubular aguda se puede desarrollar cuando la dosis de dopamina es >10 mcg/kg/min. Algunos grupos consideran la dosis de dopamina >15 mcg/kg/min como un criterio de marginalidad.^(103,107,111) El uso de dopamina a dosis >15 mcg/kg/min asociado a TA sistólica <90 mmHg aumenta significativamente el de lesión de preservación del injerto.⁽¹⁰³⁾ La parada cardíaca durante un periodo de 15 minutos no afecta significativamente a la disfunción o al FPI,⁽¹¹²⁾ aunque un grupo alemán no utiliza los injertos septuagenarios con antecedente de parada cardíaca.⁽¹¹³⁾

El tiempo prolongado de estancia en UCI de los donantes puede modificar la función hepática post-TH debido a las alteraciones hemodinámicas, hormonales y nutricionales y otras producidas por fármacos vasoactivos.⁽¹¹⁴⁾ Según algunos autores las tasa de FPI y disfunción del injerto aumentan con una estancia en UCI >3 días,⁽¹¹⁵⁾ mientras que otros con esta misma estancia sólo encuentran elevación de transaminasas >2000 UI/L, pero sin afectar a la supervivencia del injerto.⁽¹⁰³⁾ Más recientemente, en un estudio se ha considerado la estancia en

UCI >4 días como un criterio de marginalidad debido a la asociación de una alta tasa de lesión de preservación.⁽¹¹¹⁾

Según varios autores que utilizan injertos hepáticos >70 años, la estancia media en UCI es menor de 3,5 días.^(7,107-109,113,117-119) El efecto deletéreo de la hipernatremia (Na >155 mEq/L) sobre la función hepática se cree que es debido a la inflamación celular y a la exacerbación de la lesión mediada por la reperfusión del injerto.⁽¹⁰²⁾ La presencia de hipernatremia se ha asociado con una marcada disfunción del injerto^(120,121) e incluso con una significativa menor supervivencia al mes del injerto.⁽¹²²⁾ No obstante, el sodio sérico del donante muestra valores medios normales en 5 series de donantes >70 años.^(7,108,109,113,117) El aumento de GOT, GPT y GGT en donantes puede reflejar un proceso de citolisis, colestasis e hipoperfusión debido a hipovolemia o parada cardíaca y las enzimas hepáticas pueden aumentar hasta 400 UI/L durante periodos cortos de isquemia o asistolia.⁽¹²³⁾ La presencia de valores de GOT >150 UI/L y GPT >170 UI/L,⁽¹¹²⁾ y de GGT >100 UI/L en donantes >70 años se ha considerado también como criterios de marginalidad del donante.⁽¹⁰⁷⁾ Algunas series de donantes >70 años muestran valores medios de GOT, GPT y GGT dentro de la normalidad.^(7,108,113,116) En ausencia de patología hepatobiliar, la presencia de hiperbilirrubinemia en el donante puede deberse a hemolisis, y no se ha demostrado que la bilirrubina > 2 mg/dl se asocie con una menor supervivencia del injerto o con una disfunción del injerto que cuando la bilirrubina presenta valores inferiores.⁽¹⁰³⁾ Los valores medios de bilirrubina en varias series de donantes >70 años oscilan entre 0,7 y 0,95 mg/dl.^(7,107-109,113) En series comparativas que analizan los donantes >70 años, las pruebas de función hepática son más favorables en donantes añosos, un hallazgo que refleja la selección meticulosa a la que se someten estos donantes^(7,108,109,124) para

intentar contrarrestar los riesgos asociados al proceso de envejecimiento.⁽⁷⁾

En el proceso de evaluación de los donantes >70 años se recomienda una ecografía para excluir enfermedades hepatobiliares benignas y malignas, esteatosis hepática y otras enfermedades tumorales. Durante el proceso de extracción se necesita explorar la cavidad abdominal para descartar la presencia de tumores o abscesos. Se recomienda la realización de una biopsia hepática, antes de decidir el implante, en donantes octogenarios^(7,124) e incluso en septuagenarios para descartar enfermedad hepática (esteatosis, colestasis, hepatitis o fibrosis).

1.4.2.3. ESTEATOSIS DEL INJERTO HEPÁTICO

Se considera un hígado esteatósico cuando el contenido en lípidos sobrepasa el 5% del peso corporal, refiriéndose una incidencia entre el 9-26% entre la población de donantes hepáticos.^(125,126) La esteatosis es más frecuente entre los donantes añosos y ha sido atribuida a la ingesta etílica, obesidad, malnutrición y diabetes.^(17,127) La esteatosis se clasifica como leve (10-30%), moderada (30-60%) o grave (>60%)⁽¹²⁷⁾ y se cree que desaparece después del TH.

Los injertos esteatósicos son más proclives a desarrollar lesiones de preservación, recomendándose un tiempo corto de isquemia con la intención de prevenir una lesión de preservación.⁽¹⁷⁾

En nuestra experiencia hemos observado una alta tasa de esteatosis en donantes >60 años sobre todos a expensas de microesteatosis,⁽⁷⁾ aunque los injertos hepáticos con cualquier grado de microesteatosis aislada pueden utilizarse de manera segura, excepto por el riesgo de disfunción inicial, porque no afectan de forma adversa a la supervivencia del enfermo o del injerto.⁽¹²⁸⁻¹³⁰⁾

La experiencia del cirujano es esencial para la evaluación de la esteatosis durante la extracción hepática, pero ésta debe ser confirmada por examen de microscópico de la biopsia hepática. Se ha confirmado que la combinación del aumento del índice de masa corporal, la elevación de ALT, presencia de diabetes tipo 2, historia de gran consumo etílico y signos ecográficos de esteatosis pueden identificar una esteatosis >30%.⁽¹³¹⁾ El TH con injertos hepáticos con macroesteatosis <30% presentan similares resultados que cuando se utilizan injertos no esteatósicos, asumiendo que no existan otros factores de riesgo adicionales del donante y receptor.^(102,132) El implante de un injerto hepático con macroesteatosis moderada-grave precipita una lesión de isquemia-reperfusión y sitúa al enfermo en una situación de riesgo aumentado de mala función inicial del injerto,^(19,101,125,130,133,134) FPI,^(17,127) y menor supervivencia del enfermo y del injerto.⁽¹³⁰⁾ Se ha referido que los injertos hepáticos con macroesteatosis >30% pueden utilizarse de forma segura en enfermos de bajo riesgo, pero deben evitarse en enfermos con MELD altos.⁽¹³⁵⁾ Otros investigadores encuentran similares las supervivencias de los enfermos a 3 años en un grupo control de receptores comparado con un grupo de enfermos con macroesteatosis (>60%), concluyendo los autores que la esteatosis grave debe considerarse al menos en receptores de bajo riesgo, aunque deben de tenerse en cuenta tiempos cortos de isquemia y medidas postoperatorias de optimización cuando se utilizan injertos hepáticos esteatósicos.⁽¹³⁴⁾ En una reciente publicación utilizando injertos hepáticos con macroesteatosis grave procedentes de donación en asistolia tipo III se concluyó que estos injertos se deben usar sólo en enfermos seleccionados con función hepática preservada (v.g.: colangitis esclerosante) y puntuación de MELD favorable sin otros factores de riesgo como los injertos procedentes de asistolia.⁽¹⁹⁾

En series de donantes >70 años, la incidencia de esteatosis se ha presentado entre el 16% y el 50% de los casos, estando afectados los hepatocitos en menos del 30% de los casos publicados.^(7,107-109,117) Todos los autores que han utilizado donantes octogenarios evitan el uso de injertos hepáticos con macroesteatosis >30%.^(108,113,124,136-139)

1.4.2.4. TIEMPOS DE ISQUEMIA DEL INJERTO HEPÁTICO

La prolongación del tiempo de isquemia fría (TIF) del injerto causa una lesión microvascular llamada lesión de isquemia-reperfusión (IR), que puede evolucionar hacia un FPI o función inicial mala y aumento de la tasa de rechazo y morbilidad. La lesión de IR de los injertos hepáticos se desarrolla en cuatro fases: lesión de preservación del donante, preservación fría, recalentamiento y lesión de preservación. La incidencia y grado de la lesión de IR se puede afectar por varios factores relacionados con la historia médica del donante, tales como la edad del donante >60 años, estancia prolongada en UCI, ingesta etílica, abuso de fármacos, esteatosis hepática, inestabilidad hemodinámica después de la muerte cerebral, hipotensión, altas dosis de fármacos inotrópicos, tiempo prolongado de isquemia fría y traumatismo quirúrgico durante la fase de extracción de órganos.⁽¹⁰²⁾ En una serie donde se compararon donantes mayores y menores de 65 años, no se observó ningún impacto de la edad del donante o del tiempo del TIF (<8 horas y \geq 8 horas) sobre la incidencia de la lesión de IR, función hepática a corto plazo y supervivencia del injerto o del enfermo a 1 año.⁽¹⁴⁰⁾ No obstante, se sabe que los receptores de injertos hepáticos añosos presentan una mayor sensibilidad a la lesión de IR, como se refleja por un notable patrón colestásico después del TH.^(108,109,141) Por tanto, el TIF de los donantes añosos debe mantenerse lo más corto posible para

conseguir una buena función post-TH.^(7,107,108,142) Así, en 9 series de donantes septuagenarios, la media de TIF oscilaba entre 5 y 8 horas,^(7,108-110,113,117-119) y sólo una serie presentaba un TIF medio de 9 horas.⁽⁹⁶⁾ Se ha observado un efecto sinérgico entre la edad del donante y el tiempo de isquemia fría del injerto que repercuten desfavorablemente sobre el injerto implantado. De esta manera, los injertos hepáticos con TIF >8 horas presentan un mayor riesgo de fallo, llegando aproximadamente al doble de riesgo cuando el TIF es mayor de 12 horas.⁽¹⁴³⁾

La prolongación del tiempo de isquemia caliente (TIC) aumenta la lesión de isquemia fría y consecuentemente empeora la función hepática post-TH.⁽¹⁴⁴⁾ Los efectos deletéreos sobre el enfermo y la supervivencia del injerto se han referido cuando el TIC es superior a 40 minutos,⁽¹⁰⁵⁾ aunque habitualmente la mayoría de las series de donantes >70 años muestran un TIC medio entre 45 y 65 minutos.^(7,107,108,113,118)

1.4.2.5. ASIGNACIÓN DE INJERTOS HEPÁTICOS AÑOSOS A RECEPTORES

La puntuación MELD se ha utilizado como una medida del riesgo de mortalidad en enfermos con hepatopatía crónica en fase avanzada o terminal y se ha empleado también como índice de gravedad para determinar la distribución de los injertos hepáticos.⁽¹⁴⁵⁾ La mortalidad en lista de espera aumenta en proporción directa con la puntuación MELD en el momento de inclusión en lista de espera.⁽¹⁴⁶⁾ El implante de hígados marginales en receptores subóptimos constituye una mala combinación. En la actualidad hay una tendencia a implantar injertos añosos en enfermos estables.^(16,102,113) Así, en una serie reciente.⁽¹¹⁹⁾ se señala la utilización de donantes >75 años en receptores con MELD bajo, no hospitalizados y no sometidos a diálisis. Además

un injerto octogenario se puede implantar en un receptor sexagenario, aunque otros grupos no aceptan el implante en un niño.⁽¹⁴⁷⁾

Teniendo en cuenta que los enfermos más graves deben trasplantarse los primeros, los injertos hepáticos de donantes con alto riesgo deben utilizarse solamente en receptores de bajo riesgo.⁽¹⁴⁸⁾ Más específicamente, los injertos de donantes jóvenes se deben trasplantar preferentemente en receptores con hepatopatía por VHC, mientras que los injertos añosos deben implantarse en receptores sin VHC. Esta preferencia se basa en las observaciones de que las peores supervivencias del enfermo y del injerto se correlacionan con la más alta recurrencia del VHC cuando se emplean injertos hepáticos de donantes >40-50 años⁽¹⁴⁹⁻¹⁵⁵⁾ o de donantes >70 años,^(102,108,136,138,139) excepción hecha de la serie de Doyle et al,⁽¹⁵⁶⁾ y la nuestra,⁽⁷⁾ donde no se han observado diferencias significativas en cuanto a la supervivencia del enfermo o del injerto, a 1, 3 y 5 años, cuando se ha comparado el trasplante de injertos mayores y menores de 60 años en receptores con cirrosis por VHC.⁽⁷⁾ En algunas series, el HCC y la cirrosis etílica son las indicaciones más frecuentes de utilización de los injertos >70 años.^(107,108,157,158) Las puntuaciones del MELD han sido similares en varias series de donantes >70 años.^(7,113,116) Quizás en un futuro inmediato, a la vista de los nuevos tratamientos anti-virales de la hepatitis C y sus espectaculares resultados, la utilización de injertos añosos se liberalice para su uso en dichos receptores con cirrosis por VHC.

1.4.2.6. EVOLUCIÓN POS-TH DE INJERTOS AÑOSOS Y COMPLICACIONES

Se ha señalado una correlación entre la incidencia de FPI y mala función inicial del injerto con los donantes añosos.^(101,115) La incidencia de FPI se ha reportado entre el 2,7% y el 8% en 6 series de receptores de donantes >70

años,^(107,110,117,118,158) mientras que en otras 4 series no se ha presentado ningún caso de FP.^(7,109,113,116) La colestasis pos-TH no relacionada con el rechazo fue significativamente más frecuente en receptores de injertos hepáticos de donantes >70 años en comparación con receptores de donantes más jóvenes.⁽¹⁰⁹⁾ Los parámetros de síntesis hepática (albúmina sérica y tiempo parcial de tromboplastina) se normalizaron a la semana post-TH, mientras que las pruebas de función hepática (ALT, AST) y la bilirrubina presentaron valores normales a los 3 meses del TH.⁽¹⁵⁸⁾ Según nuestra experiencia, los valores séricos de GOT, GPT, GGT y bilirrubina, al mes del TH, fueron similares en receptores de injertos hepáticos mayores y menores de 70 años. Además, el tiempo de protrombina y niveles de albúmina sérica fueron significativamente más bajos al día 30 del TH en receptores de donantes >70 años,⁽⁷⁾ y estos hallazgos se atribuyen al descenso de la síntesis de proteínas⁽¹⁵⁹⁾ y factores de coagulación que transcurren paralelos al proceso de envejecimiento del hígado.⁽¹⁶⁰⁾

La estancia en UCI (entre 4-7 días) y la estancia hospitalaria (entre 20-25 días) fueron similares en receptores de donantes mayores y menores de 70 años.^(7,108,109) Por otro lado, las tasas de rechazo agudo y crónico tampoco fueron diferentes entre los receptores de donantes mayores y menores de 70 años.^(108,109,113,119,158) En diferentes series no se han observado diferencias en cuanto a la tasa de complicaciones biliares y de la arteria hepática,^(7,108,109) aunque recientemente se ha señalado que la incidencia de la lesión de isquemia aumenta significativamente cuando la edad del donante supera los 70 años.⁽¹⁵⁸⁾ En una serie multicéntrica de 54 trasplantes con donantes >75 años, procedentes de cuatro países escandinavos, se señala una incidencia de complicaciones biliares significativamente mayor en estos pacientes (29,6%)

frente al grupo control de menores de 50 años (incidencia del 13%), mientras que la incidencia de complicaciones vasculares ha sido similar.⁽¹¹⁹⁾ Una reciente serie americana (base de datos de la UNOS) refiere que el riesgo de pérdida del injerto por trombosis de la arteria hepática aumenta progresivamente con cada década del donante que supera los 50 años, de modo que hay un 61% de aumento del riesgo de pérdida del injerto relacionado con trombosis arterial cuando se utilizan donantes mayores de 70 años.⁽¹⁶¹⁾ En una experiencia más reciente con donantes >70 años se ha observado una baja incidencia de trombosis de la arteria hepática (4,7%), atribuyéndose esta mejora en los resultados a una mejor técnica quirúrgica, mientras que la presencia de variaciones anatómicas y el uso de injertos arteriales largos fueron predictores independientes de trombosis de la arteria hepática.⁽¹⁶²⁾

La incidencia de infecciones fue similar⁽¹¹³⁾ o incluso inferior en receptores de donantes >70 años.⁽⁷⁾ La mayoría de las publicaciones presentan similares tasas de trasplante cuando comparan receptores de donantes mayores y menores de 70 años.^(7,107,109,113,158)

La mayoría de las causas de mortalidad en receptores de donantes >70 años están relacionadas con complicaciones médicas, tumores *de novo* y cirrosis por recidiva del VHC.^(7,108)

1.4.2.7. SUPERVIVENCIA DEL ENFERMO Y DEL INJERTO SEGÚN LA EDAD DEL DONANTE

1.4.2.7.1. Injertos hepáticos menores de 70 años

La utilización de injertos añosos ha aumentado progresivamente durante la pasada década en base a los mejores resultados obtenidos, fundamentalmente debido al más eficiente manejo de los donantes en UCI, a la mejora de las

técnicas de extracción multiorgánica y hepatectomía e implante en el receptor. En la década de los 90, los injertos hepáticos mayores de 50 años se consideraban añosos. Sin embargo, en varias series comparativas con donantes jóvenes se demostró que no existían diferencias estadísticamente significativas con respecto a las tasas de FPI, retrasplante y supervivencia del enfermo y del injerto, llegando a la conclusión de que los injertos hepáticos >50 años podían utilizarse con seguridad para TH.^(16,141)

Las dos primeras series comparativas utilizando injertos hepáticos >60 años mostraron una supervivencia del injerto significativamente inferior al año⁽¹⁶³⁾ y 2 años en los receptores de injertos añosos, atribuyéndolo a la más frecuente lesión de isquemia en este grupo de donantes.⁽¹⁶⁴⁾ En dos posteriores publicaciones comparando receptores de donantes mayores y menores de 60 años, las tasas de supervivencia del enfermo y del injerto, FPI y disfunción del injerto fueron similares, aunque el TIF osciló entre 5 y 6,3 horas,^(165,166) tiempos muy inferiores a los que presentaban las series previas (12,8 y 10,6 horas, respectivamente) con peores resultados.^(163,164) Está claramente establecido que el TIF prolongado empeora la función del injerto hepático y cuando el TIF supera las 14 horas la lesión de preservación del injerto se duplica.⁽¹¹¹⁾ En dos recientes series con 91 TH⁽¹⁶⁷⁾ y 125 TH,⁽⁷⁾ respectivamente, se ha confirmado que no existen diferencias significativas cuando se comparan donantes mayores con menores de 60 años.

En una serie donde se comparan 5 grupos divididos según la edad del donante (menores de 50 años, entre 50-59 años, entre 60-69 años, entre 70-79 años y donantes mayores de 80 años), los factores predictores de peor supervivencia del injerto fueron: edad entre 60-79 años, receptores con VHC positivo, puntuación de MELD \geq 25 y TH urgente.⁽¹¹⁶⁾

En dos estudios comparativos utilizando injertos hepáticos mayores y menores de 65 años, la supervivencia del injerto fue menor en el grupo de receptores de injertos añosos, y la tasa de disfunción del injerto fue más alta cuando los injertos presentaban esteatosis.^(168,169) Sin embargo, en dos estudios más recientes no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia del enfermo o del injerto utilizando injertos hepáticos menores o mayores de 65 años.^(140,170)

Table 1. Series de TH con injertos > 60 años y > 65 años. Revisión de la literatura

Autor (año de publicación y referencia)	Nº de casos >60 años	Edad media Donante (años)	Tiempo Isquemia Fría (horas)	Edad media Receptor (años)	Fallo Primario Injerto	Supervivencia Paciente (años)	Supervivencia Injerto (años)
Marino (1995) ^[164]	54>60 años	65.2	12.8	53.8		2-años: 62%	2-años: 43%
Washburn (1996) ^[163]	29>60 años	63.7	10.6		6.7%	1-año: 58.6%	1-año: 44.8%
Grande (1997) ^[165]	40>60 años	68	6.5		5%	1-año: 82% 5-años: 75%	1-año: 77% 5-años: 66%
Rodríguez (2002) ^[166]	100>60años	69	4.1	54	1%	1-año: 82% 5-años: 74.5%	1-año: 77.8% 5-años: 71.4%
Anderson (2008) ^[167]	91>60 años			54	3.3%	1-año: 86.8% 5-años: 67.6%	1-año: 82.4% 5-años: 62.5%
Ruchfuss (2010) ^[170]	54>65añosr		8.4			1-año: 70%	1-año: 70%
Martins (2011) ^[140]	50>65 años	73.9	7.3	57.6	4%	1-año: 78%	
Jiménez (2013) ^[7]	125>60años	69.1	6.1	51.2%	0.8%	1-año: 80.7% 5-años: 68.5%	1-año: 78.2% 5-años: 65.1%

Table 2. Series de TH con injertos > 70 años. Revisión de la literatura

Autor (año de publicación y referencia)	Nº de casos	Edad media Donante (años)	Tiempo Isquemia fría (horas)	Edad media Receptor (años)	Fallo Primario Injerto	Supervivencia Paciente (años)	Supervivencia Injerto (años)
Emre (1996) ^[107]	36	73,5	9	55	5,5%	1-año: 91%	1-año: 85%
Kim (2005) ^[110]	25	74	7,6	49	8%	1-año: 95,4% 3-año: 89,8%	1-año: 82,7% 3-años: 71,7%
Gastaca (2005) ^[109]	55	---	5	---	0%	1-año: 93,8% 3-años: 90,6%	1-año: 92,6% 3-años: 89,4%
Borchert (2005) ^[157]	41	73,4	8,9	50,9	2,4%	1-año: 91% 3-años: 83% 5-años: 77%	1-año: 86% 3-años: 81% 5-años: 75%
Segev (2007) ^[176] (UNOS)	1043	74,8				3-años: 81,2%	3-años: 74,9%
Cescon (2008) ^[116]	111	---			7%	5-años: 66%	5-años: 62%
Fouzas (2008) ^[117]	17	73	7,2	57	11,8%	1-año: 69,7% 3-años: 57,5% 5-años: 46,2%	
Lai (2011) ^[118]	28	74	6,4	57	3,6%	5-años: 47%	5-años: 40,7%
Sampedro (2011) ^[171]	24	78,3	3,7	53,9	0%	1-año: 78% 5-años: 63%	
Darius (2012) ^[113]	58	77	8,0	61	0%	1-año: 90% 5-años: 84%	1-año: 88% 5-años: 79%
Jiménez (2013) ^[7]	50	75,7	6,1	51	0%	1-año: 76% 5-año: 62,9%	1-año: 73,9% 3-años: 64,6% 5-años: 58,3%
Chedid (2014) ^[174]	109	76	7,5	57	2,75%	1-año: 90% 5-años: 75%	1-año: 85% 5-años: 69%

Tabla 3. Series de TH con injertos > 80 años. Revisión de la literatura

Autor (año de publicación y referencia)	Nº de casos	Edad media Donante (años)	Tiempo Isquemia Fría (horas)	Edad media Receptor (años)	Fallo Primario Injerto	Supervivencia actuarial (%) Paciente (años)	Supervivencia actuarial (%) Injerto (años)
Jiménez (1999) ^[124]	4	85.7	5.5	50.2	0%	1-año: 75%	1-año: 75%
Nardo (2004) ^[108]	30	82.3	7.5	52.5	0%	1-año: 80%	1-año: 77%
Zapletal (2005) ^[137]	5	--	9.5	52	0%	1-año: 100%	1-año: 100%
Cescon (2008) ^[116]	41	--	--	52.5	0%	3-años: 86% 5-años: 86%	3-años: 81% 5-años: 81%
Petridis (2008) ^[138]	10	83.5	5.0	57.4	10%	1-año: 80% 3-años: 40%	
Shingal (2010) ^[139] (UNOS)	197	--	--	58.5	--	1-año: 81% 3-años: 69.1%	1-año: 75.5% 3-años: 61.2%
Ghinolfi (2014) ^[178]	85	--	7	56,3	0%	1-año: 85,9% 3-años:78,2% 5-años:77,1%	1-año:84,7% 3-años:77,1% 5-años:77,1%

1.4.2.7.2. Injertos hepáticos mayores de 70 años

La mayoría de los autores ha establecido que el uso de los injertos hepáticos de donantes septuagenarios no constituye *per se* una contraindicación para TH.^(7,107,109,110,113,116,119,157,158,171,172) No obstante, en 3 series se reportan supervivencias del enfermo y del injerto significativamente peores cuando se utilizan los injertos septuagenarios.^(117,118,173)

El camino a seguir para obtener buenos resultados cuando se utilizan donantes >70 años es hacer una buena selección del donante evitando en lo posible el uso de injertos con criterios marginales, que como es sabido se asocian al FPI y a la disfunción inicial del injerto. En cuanto a la selección del

donante, es buena práctica realizar una biopsia hepática en el momento de la extracción y hacer un estudio por congelación cuando hay sospecha de esteatosis u otra patología.^(7,174,175) En la Mayo Clinic se utilizan los donantes septuagenarios siempre que la macroesteatosis no supere el 33%.⁽¹⁷⁴⁾

Es también importante evitar factores de riesgo del receptor (edad avanzada, obesidad, disfunción renal, cirrosis por VHC como indicación y retrasplante) que están relacionados con una mayor tasa de pérdida del injerto y mortalidad.^(7,109,110,113,157,158,172,174) Se debe evitar el uso de injertos hepáticos >70 años en enfermos en situación crítica, aunque algunos autores intentar implantar dichos injertos con el menor TIF posible en receptores mayores cuando ello es factible.⁽¹⁷⁴⁾ Cuando se utilizan injertos septuagenarios en receptores seleccionados (receptores del primer trasplante por encima de 45 años, IMC <35 Kg/m², enfermo no ingresado en UCI, TIF <8 horas, indicación de HCC u otra diferente a cirrosis por VHC), los resultados son similares a los obtenidos con injertos hepáticos más jóvenes.⁽¹⁷⁶⁾

Cuando se utilizan donantes mayores de 70 años, la supervivencia del enfermo a 1 año varía entre 66% y 95,4%, a 3 años entre 57,5% y 90,6% y a 5 años entre 46,2% y 84%.^(7,107,109,113,116-119,157,171,) Adicionalmente, la supervivencia del injerto al año oscila entre 73,9% y 92,6%, a 3 años entre 64,6% y 89,4% y a 5 años entre 40,7% y 79%.^(7,107,109,113,116,118,119,176) En una serie reciente de la Mayo Clinic, cuando se utilizan los donantes mayores de 70 años y se excluyen los enfermos por cirrosis VHC, la supervivencia del enfermo a 7 años es del 77% y la del injerto del 65%.⁽¹⁷⁴⁾ Es importante tener en cuenta que algunas series publicadas con donantes >70 años excluyen ya, de entrada, el uso de donantes septuagenarios para trasplantar a receptores con cirrosis por VHC, de modo que sus resultados obtenidos son mucho mejores.^(113,157)

1.4.2.7.3. Injertos hepáticos mayores de 80 años

Desde el primer caso exitoso de utilización de un donante de 86 años⁽¹⁷⁷⁾ se han publicado varias series de donantes octogenarios,^(116,124,137-139,178) incluso algunos casos aislados de donantes nonagenarios.⁽¹⁷⁹⁻¹⁸¹⁾ Las causas de éxitos de los donantes >80 años son cerebrovasculares entre el 73% y el 81,7% de los casos.^(108,116,139,178) Los criterios generales de aceptación de los donantes octogenarios son los siguientes: aspecto y consistencia normales a excepción de las características relacionadas con la edad (deformaciones, refuerzo de la cápsula de Glisson, etc.), no alteración de las pruebas de función hepática, estabilidad hemodinámica con uso de bajas dosis de fármacos vasopresores (<10 mcg/kg/min) antes de la extracción, estancia en UCI <3 días, no alteraciones histológicas relevantes en la biopsia pre-TH (fibrosis, hepatitis, colestasis o macroesteatosis >30%), y TIF <10 horas.^(108,124,138,178) En una serie italiana, de reciente publicación) se utilizó el 45,7% (85 donantes) de los potenciales donantes octogenarios ofertados (186 donantes). Asimismo, evaluaron todos los donantes >80 años con transaminasas <250 UI/L, bilirrubina <3 mg/dl y sin evidencia de cirrosis en la ecografía pre-extracción. Consideraron contraindicaciones absolutas la presencia de fibrosis grado 2 de Ishak, necrosis >5%, macroesteatosis >30%, engrosamiento de la pared arterial >60% e inflamación moderada-grave con predominio de neutrófilos. Dentro de la evaluación del injerto en banco, se consideró contraindicado el uso del injerto cuando existía aneurisma de la arteria hepática propia y/o de la arteria hepática derecha o bien arteriopatía oclusiva o suboclusiva de la arteria hepática derecha o de la bifurcación de la arteria hepática común con la AGD.⁽¹⁷⁸⁾ La tasa de injertos hepáticos octogenarios descartados para TH es significativamente mayor que la de injertos más jóvenes y las principales razones argüidas son la

macroesteatosis moderada-grave, cirrosis por VHC y tumores.⁽¹⁰⁸⁾ En series que comparan las características de donantes octogenarios y de donantes más jóvenes no se han observado diferencias estadísticamente significativas con respecto a la estancia en UCI >5 días, IMC >35 kg/m², utilización de noradrenalina, prevalencia de esteatosis, bilirrubina total, alteración de las pruebas de función hepática, sodio sérico, episodios de hipotensión o uso de vasopresores.^(108,116) En nuestra serie de 4 donantes, la estancia en UCI fue entre 12 y 24 horas, no hubo parada cardíaca en ninguno de los donantes y la TA sistólica se mantuvo por encima de 90 mmHg con el uso de hasta 15 mcg/kg/min de dopamina en 3 donantes. Con un TIF menor de 9 horas en nuestros 4 donantes todos los receptores alcanzaron una buena función hepática después del TH.⁽¹²⁴⁾ Así, la tendencia actual para la utilización de donantes octogenarios es minimizar la estancia en UCI (<3 días), el TIF (<9 horas) y la esteatosis (<30%)^(116,124,137,139) con el fin de prevenir el desarrollo de la lesión de isquemia-reperfusión que contribuye a la recurrencia en receptores con cirrosis por el VHC.⁽¹⁸²⁾

Los peores resultados asociados al uso de donantes añosos en receptores con cirrosis por VHC han originado un cambio importante en los últimos años, de manera que los injertos hepáticos octogenarios se trasplantan fundamentalmente en receptores con hepatocarcinoma y cirrosis etílica, evitando su utilización en receptores con cirrosis por VHC debido a la prohibitiva tasa de recidiva del virus que además conlleva con cierta frecuencia una pérdida del injerto y fallecimiento del enfermo.^(116,138,174,178) Dentro del emparejamiento donante-receptor, cuando disponemos de un donante octogenario se debe seleccionar un receptor que pueda tolerar bien una disfunción del injerto y que *a priori* no presente una hepatectomía difícil (intervención previa, retrasplante,

circulación colateral importante, etc.) o no esté en una situación crítica.^(174,178) En el equipo de la Mayo Clinic, intentan emparejar los donantes añosos también con los receptores añosos siempre que es posible.⁽¹⁷⁴⁾ La inmunosupresión en receptores de donantes añosos, incluidos los donantes octogenarios, no difiere de cuando se utilizan donantes jóvenes, siendo los inhibidores de la calcineurina (fundamentalmente tacrolimus) la base de la inmunosupresión actual.^(174,178)

La supervivencia del enfermo al año oscila entre el 75% y el 100%, a 3 años entre el 40% y el 86%.^(108,116,124,137-139,178) y a 5 años entre el 78,2% y el 86%.^(116,178) En cuanto a la supervivencia del injerto varía entre el 75% y el 100% a 1 año, entre el 61,2% y 81% a 3 años^(108,116,124,137-139,178) y entre 77,1 y 81% a 5 años.^(116,178)

En un futuro, inmediato quizás, la utilización de donantes de edad avanzada en el TH se lleve a cabo en receptores VHC+ sin restricción alguna siempre que se asocie y sea efectivo un tratamiento antiviral con los nuevos fármacos de última generación (Sofosbuvir, Daclastavir, etc.).

1.5. INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

1.5.1. FALLO HEPÁTICO FULMINANTE

La definición más ampliamente aceptada del fallo hepático fulminante (FHF) incluye pruebas alteradas de coagulación (por lo general un INR \geq 1,5) y cualquier grado de alteración mental (encefalopatía) en un paciente sin cirrosis previa y con una enfermedad de menos de 26 semanas de duración.⁽¹⁸³⁾ Los pacientes con enfermedad de Wilson, hepatitis por el VHB o hepatitis autoinmune se pueden incluir a pesar de la posibilidad de cirrosis si su enfermedad sólo ha sido reconocida hace menos de 26 semanas.

En función de la duración de la enfermedad podemos diferenciar entre hiperaguda (7 días), aguda (7 -21 días) y subaguda (21 días-26 semanas), aunque esta clasificación no es particularmente útil ya que no tiene repercusión en el pronóstico.

El progresivo desarrollo del TH junto con la mejora de los cuidados críticos, ha coincidido con la mejora en las tasas de supervivencia global en el FHF. En el momento actual, la tasa de curación sin necesidad de trasplante se encuentra alrededor del 40%, frente al 15% de la era pre-trasplante, mientras que la tasa de supervivencia con el TH llega hasta 80-90% a 1 año, en algunas series.^(184,185)

Los criterios del King's College Hospital han sido los más comúnmente utilizados para valorar la indicación del TH en el FHF. Estos criterios, según los estudios realizados, tienen un valor predictivo positivo entre el 70-100% y un valor predictivo negativo entre el 25-94%,⁽¹⁸⁶⁻¹⁸⁸⁾ resultando en una especificidad aceptable, pero una baja sensibilidad. Se han considerado otros criterios, aunque de menor valor predictivo, como los de Clichy, basados en el valor del factor V de Leyden en pacientes con encefalopatía.⁽¹⁸⁹⁾ Por tanto, los criterios del King's College son los de mayor vigencia en el momento actual para la predicción del pronóstico.^(188,190)

El desarrollo de métodos eficaces de sustitución de la función hepática u otras alternativas al trasplante y mejores índices pronósticos siguen siendo objetivos clave para mejorar aún más las tasas de supervivencia general.

1.5.2. HEPATOPATÍAS CRÓNICAS TERMINALES

1.5.2.1. ENFERMEDADES COLESTÁSICAS

1.5.2.1.1. Cirrosis biliar primaria

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad autoinmune, de etiología desconocida. Se caracteriza por una colestasis crónica de curso progresivo con frecuencia fatal, cuya prevalencia se estima entre 0,33-5,8 casos por 100.000 habitantes.⁽¹⁹¹⁾ Es más común en mujeres entre los 35-60 años y suele aparecer de forma insidiosa, con prurito y posterior ictericia. Los pacientes presentan una pigmentación bronceada por estimulación de los melanocitos y, a medida que progresa, van apareciendo otros síntomas típicos del paciente cirrótico.

Con cierta frecuencia, estos pacientes presentan osteodistrofia hepática (osteoporosis y osteomalacia). Además, la CBP también se relaciona con otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, la esclerodermia, la psoriasis, el síndrome de Sjögren y la tiroiditis autoinmune.

No existe tratamiento específico que modifique la historia natural de la enfermedad, la cual progresa hacia la muerte por complicaciones de la insuficiencia hepática y de la hipertensión portal (HTP).

La enfermedad evoluciona en tres fases:

- Fase asintomática, caracterizada por colestasis o por manifestaciones extrahepáticas que pueden durar más de 10 años.
- Fase sintomática, que cursa con prurito, ictericia y astenia.
- Fase terminal, al comienzo de la cual se debe establecer la indicación de trasplante hepático, cuando la supervivencia estimada sea menor de 1 año.

Después del TH existe una elevada incidencia de complicaciones óseas (30%), especialmente necrosis avascular y rechazo crónico (15%). La

supervivencia a 5 años con el TH es del 75-80%, significativamente mejor a la obtenida con el tratamiento médico.^(192,193)

La recidiva pos-TH de la CBP se presenta en 87% de los casos,⁽¹⁹⁴⁾ siendo las lesiones similares a las del rechazo crónico y a las de la enfermedad del injerto contra el huésped (colangitis, fibrosis, infiltrado portal y ductopenia).⁽¹⁹⁵⁾

1.5.2.1.2. **Cirrosis biliar secundaria**

Se produce por una obstrucción de larga duración de los conductos biliares. Los conductos biliares intrahepáticos suelen estar dilatados y rodeados por una reacción inflamatoria, con aumento del tejido conectivo cerca de las áreas portales pero conservando inicialmente la estructura lobulillar. Posteriormente, se forman puentes de fibrosis entre los espacios portales que deforman la arquitectura del hígado.⁽¹⁹⁶⁾

El TH se plantea cuando es imposible llevar a cabo una intervención quirúrgica sobre la vía biliar o cuando, a pesar de una derivación biliar permeable, el hígado ya es cirrótico. Entre las causas más frecuentes de cirrosis biliar secundaria, tenemos: lesiones iatrogénicas de la vía biliar, hidatidosis hepática, atresia de la vía biliar y síndrome de Alagille.

1.5.2.1.3. **Colangitis esclerosante primaria**

La CEP es una enfermedad colestásica, de etiología desconocida, progresiva y crónica, caracterizada por un proceso inflamatorio fibrosante que afecta a los conductos biliares intra y extrahepáticos. Se han barajado las infecciones y procesos autoinmunes como eventuales causas, considerando como mecanismo las células del sistema inmune (linfocitos T) que atacan los conductos biliares con su destrucción progresiva.⁽¹⁹⁷⁾

La incidencia máxima se encuentra entre los varones en la quinta década de la vida. El riesgo de desarrollar un colangiocarcinoma es de 1,5% anual, mayor en pacientes con colitis ulcerosa, en los que se presenta un colangiocarcinoma hasta en el 11% de los casos.⁽¹⁹⁸⁾

El tratamiento médico convencional (corticoides, coleréticos, quelantes de ácidos biliares, azatioprina, D-penicilamina) no consigue la curación completa y las dilataciones de las áreas estenosadas mediante colangiografía trans-parieto-hepática (CTPH) sólo aportan resultados alentadores de forma temporal. Los distintos procedimientos quirúrgicos utilizados en el tratamiento de esta enfermedad (colocación de un tubo en T de Kehr, derivación bilio-digestiva con o sin resección de la vía biliar, etc.) no solucionan el problema cuando la obstrucción es intrahepática.⁽¹⁹⁹⁾ Por lo tanto, estas técnicas quirúrgicas tienen que aplicarse con cautela, puesto que si más tarde es necesario el TH una cirugía previa puede interferir negativamente en la realización del mismo.⁽¹⁹²⁾ Antes de realizar el TH se debe realizar un cepillado o biopsia del árbol biliar del paciente a través de una CPTH o una CPRE para descartar la existencia de un colangiocarcinoma.⁽²⁰⁰⁾

La supervivencia media desde el diagnóstico hasta la muerte o hasta el trasplante hepático es menor de 10 años.⁽²⁰¹⁾ y la supervivencia a 1 y 5 años después del trasplante es del 91% y 76%, respectivamente.⁽²⁰²⁾ Cerca del 50% de los pacientes trasplantados por CEP van a sufrir algún grado de rechazo agudo (RzA) y hasta una 20% desarrollarán recurrencia de la enfermedad sobre el injerto.⁽²⁰³⁾ El aspecto histológico de la recidiva de la enfermedad es igual al que aparece en pacientes con trombosis de la arteria hepática, rechazo crónico o enfermedad del injerto contra el huésped.

1.5.2.2. ENFERMEDADES HEPATOCELULARES

1.5.2.2.1. Cirrosis vírales

1.5.2.2.1.1. Cirrosis por virus de la hepatitis B (VHB)

Se estima que 350 millones de personas en todo el mundo están infectados por el VHB. Los portadores del virus, en particular los que adquieren la enfermedad al nacer o en la primera infancia, están en riesgo para el desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma.

Los pacientes con cirrosis compensada tienen un 84% de supervivencia a 5 años y un 68% a 10 años; sin embargo, los pacientes con cirrosis descompensada tienen una tasa de supervivencia a 5 años de sólo el 14%.⁽²⁰⁴⁾

En la última década se han producido mejoras importantes en el tratamiento de la hepatitis B, debido al desarrollo de fármacos seguros y efectivos antes y después del trasplante hepático. El tratamiento con lamivudina es bien tolerado y en la práctica clínica mejora los resultados en muchos pacientes con cirrosis descompensada. Sin embargo, el desarrollo de resistencias es común.⁽²⁰⁴⁾ El adefovir también es eficaz, ya sea como terapia primaria o en pacientes que desarrollan resistencia a lamivudina. Además, la probabilidad de resistencia medicamentosa es mucho menor que con lamivudina; sin embargo, existe un riesgo elevado de nefrotoxicidad en pacientes con cirrosis descompensada.

Otras alternativas a la lamivudina y el adefovir con resultados similares son el entecavir y el tenofovir.

Los primeros resultados del TH fueron desalentadores, ya que en muchos pacientes la enfermedad recurrió rápidamente de forma aguda y grave (hepatitis colestásica fibrosante) con una elevada mortalidad en los primeros 12-18 meses. El tratamiento perioperatorio con lamivudina o adefovir prolongado combinado con administración de inmunoglobulina de la

hepatitis B ha reducido drásticamente tanto la tasa de reinfección como la gravedad de la hepatitis recurrente tras el TH. Con el uso rutinario de estas terapias antivirales, la supervivencia de los pacientes trasplantados por esta etiología supera a la de los pacientes trasplantados por muchas otras etiologías en el momento actual.⁽²⁰⁴⁾

El régimen óptimo para la prevención de infección recurrente pos-TH sigue siendo controvertido. En la actualidad se considera que la terapia antiviral como profilaxis de la recurrencia se requiere de por vida.

1.5.2.2.1.2. Cirrosis por virus de la hepatitis C (VHC)

La cirrosis por VHC es la causa más frecuente de TH hepático en nuestro medio. Aunque la incidencia de nuevos casos de hepatitis C ha disminuido, como consecuencia de la detección sistemática de esta infección en donantes de sangre, la prevalencia de la enfermedad no dejará de incrementarse hasta el año 2020 y la proporción de nuevos pacientes con cirrosis se doblará en el año 2030.⁽²⁰⁵⁾

En contraste con otras indicaciones de TH la recidiva de la infección sobre el injerto después del trasplante es prácticamente universal.⁽²⁰⁶⁾ En los pacientes con reinfección post-trasplante, el intervalo medio desde el trasplante a la cirrosis es de 10 años mientras que los infectados no trasplantados es de entre 20 y 40 años.⁽²⁰⁷⁾

Los enfermos con TH por infección crónica por VHC tienen un 23% más de riesgo de mortalidad y un 30% más de riesgo de pérdida del injerto a los 5 años que los trasplantados por otras causas.^(208,209) Asimismo, la reinfección por VHC del injerto es la causa más frecuente de mortalidad (28-39%) y pérdida del injerto (42-43%) en estos pacientes.⁽²¹⁰⁾

En este momento existen dos opciones terapéuticas una vez que se ha producido la reinfección y ésta ha dañado el hígado trasplantado de manera importante: el retrasplante y el tratamiento antiviral. Los resultados del retrasplante en esta población son, cuando menos, controvertidos,⁽²¹¹⁾ pero en todo caso, el retrasplante, sea cual sea su indicación, se ve gravemente impedido por la creciente demanda de órganos que dificulta su realización a tiempo, y plantea, además, dilemas éticos relacionados con la necesaria equidad en la asignación de recursos, como los órganos para trasplante, escasos y difíciles de conseguir.

En el momento presente estamos asistiendo a la introducción de nuevos antivirales, como el sofosbuvir y el daclatasvir, que han demostrado unas tasas de respuesta viral sostenida por encima del 90% en esquemas de tratamiento libres de interferón y ribavirina y, por lo tanto, de los indeseables efectos secundarios derivados de su uso. Con el empleo de estos fármacos, en un futuro no muy lejano probablemente disminuya de forma drástica el número de pacientes que requieran un TH o un retrasplante por una cirrosis debida al VHC de forma similar a los que ocurrió con el VHB.

1.5.2.2.1.3. Cirrosis por virus de la hepatitis Delta (VHD)

El VHD puede causar hepatitis aguda, a veces fulminante, o hepatitis crónica progresiva de curso más lento. Es un virus defectuoso que no puede reproducir su cápsula externa, utilizando en su defecto la proteína de superficie del VHB, siendo totalmente dependiente de éste para su replicación, por lo que la indicación de trasplante hepático es igual. Generalmente, en el curso de la hepatitis B, ésta empeora cuando hay sobreinfección por el VHD, con desarrollo más precoz de CHC y cirrosis. Sin embargo, los resultados en los

pacientes trasplantados por cirrosis por VHB-VHD no son malos, llegando incluso al 84% de supervivencia a 2 años.⁽²¹²⁾

1.5.2.2.2. Cirrosis etílica

La enfermedad hepática etílica es la causa más común de cirrosis y representa el 40% de las muertes por cirrosis en EE.UU. El TH es el único tratamiento eficaz para la mayoría de los pacientes, incluso en pacientes con cirrosis descompensada, donde puede estar asociada con una significativa mejoría de la supervivencia.⁽²¹³⁾

Más del 85% de los programas de TH en los Estados Unidos requieren 6 meses de abstinencia y la evaluación cuidadosa por parte de consejeros profesionales para abordar directamente la adicción al alcohol antes del trasplante. Este periodo de 6 meses es el mínimo que se exige en todos los programas de TH.

El resultado del TH en la cirrosis etílica es comparable al de otros pacientes trasplantados otras causas, con tasas de supervivencia a los 7 años de hasta el 60%. Las tasas de rechazo agudo, fallo primario del injerto (FPI) y retrasplante son más bajas en este grupo de enfermos. Aunque la tasa de recaída en el hábito etílico varía considerablemente de un centro a otro, la pérdida de función del injerto como consecuencia de la recaída es poco común.

Los pacientes con cirrosis alcohólica son más propensos a presentar complicaciones neurológicas en el postoperatorio temprano y a desarrollar tumores *de novo* post-TH, fundamentalmente del tracto aero-digestivo superior (boca, faringe, laringe, esófago), pulmón y piel.

1.5.2.2.3. Cirrosis autoinmune

Es una enfermedad que afecta principalmente a mujeres jóvenes (15-25 años), de carácter multisistémico, detectándose autoanticuerpos en el 70% de los casos, de curso progresivo en forma de hepatitis crónica activa, y que desemboca casi irremisiblemente en cirrosis con fallo hepático. Tiene una incidencia difícil de cuantificar por la disparidad de criterios empleados en su diagnóstico.⁽²¹⁴⁾ Se puede asociar a otros fenómenos autoinmunes, como enfermedades tiroideas, síndrome de Sjögren, colitis ulcerosa, etc.

El tratamiento inicial es con corticoides y azatioprina con un 60-80% de éxito, aunque muchos pacientes acaban sufriendo recaídas. Aquellos que no responden a tratamiento empírico son candidatos a tratamiento con otro tipo de inmunosupresores.

El TH se reserva para los casos de hepatitis crónica grave y de hepatitis aguda refractaria a medidas conservadoras. La tasa de recurrencia de la enfermedad post-TH es del 12-46%, afectando a un 12% de los pacientes en el primer año y al 35% en el quinto año. Esta recidiva documentada histológicamente se ha visto relacionada con los enfermos que presentan un HLA-DR3 (+), a los que se les implanta un donante HLA-DR3 (-). Por otro lado, esta propensión a la recurrencia es menor a mayor edad.⁽²¹⁵⁾

1.5.2.2.4. Cirrosis criptogénica

Hasta en un 10% de los pacientes cirróticos no es posible descubrir la etiología. En estos pacientes, la indicación para el TH se establece de forma similar al resto de las cirrosis. En el 20-30% es posible la aparición de hepatitis persistente o crónica activa en el injerto, lo que puede indicar una recidiva debida a la presencia aún no detectada de virus o cepas de virus nuevos.

1.5.2.3. TUMORES HEPÁTICOS

1.5.2.3.1. Hepatocarcinoma

El hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular causa alrededor de 1 millón de muertes en todo el mundo cada año. Los pacientes con hepatitis crónica por VHB o VHC y hemocromatosis son los que tienen mayor riesgo de desarrollarlo. Además, casi todos los niños con tirosinemia no tratados que sobreviven a la primera infancia desarrollarán un CHC.

Según el Registro de 2008 de la UNOS (EE.UU.), el TH por CHC representaba el 17,5% del total. En lo que concierne al Registro Europeo de Trasplante Hepático, hasta el año 2009, se habían realizado en Europa 10.616 trasplantes por CHC.

El pronóstico de los pacientes con CHC depende tanto del estadio del tumor como de la reserva funcional hepática.⁽²¹⁶⁾ Aunque la resección hepática primaria desde hace tiempo se considera el tratamiento de elección, las tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años son solo del 50%. Por otra parte, la mayoría de los pacientes remitidos para la resección son rechazados debido a que el tumor es irresecable o porque la reserva hepática se considera inadecuada. Incluso en pacientes con cirrosis bien compensada, la mortalidad perioperatoria después de la resección quirúrgica es muy alta si los pacientes tienen evidencia de hipertensión portal o una bilirrubina sérica elevada. La ablación por radiofrecuencia (RF) y la inyección percutánea de alcohol son alternativas efectivas en tumores menores de 3 cm. En pacientes seleccionados con tumores irresecables y reserva funcional relativamente bien conservada, la quimioembolización transarterial (QETA) ha demostrado que mejora la supervivencia con respecto a los pacientes que no reciben ningún tipo de terapia, pero con una menor supervivencia que la conseguida con la

resección quirúrgica o la ablación con RF.⁽²¹⁷⁻²²⁰⁾

La primera experiencia del TH en pacientes con CHC irresecable no era alentadora. Aunque la supervivencia perioperatoria y a corto plazo y la calidad de vida eran mucho mejores que en los pacientes trasplantados con cirrosis descompensada, el tumor recidivaba en el 90% de los pacientes a los 2 años. Por el contrario, se observó que los pacientes con tumores pequeños, especialmente los que se encontraban casualmente en el momento del trasplante, tenían supervivencias mayores a largo plazo. Se han propuesto múltiples criterios en base a la experiencia de los distintos grupos para ver qué pacientes se van a beneficiar más del trasplante hepático, entre los que destacan los criterios de Milán y los criterios ampliados de San Francisco.^(221,222)

El sistema de estadificación BCLC del Hospital Clinic de Barcelona ha llegado a ser ampliamente aceptado en la práctica clínica y también se utiliza para muchos ensayos clínicos de nuevos fármacos para el tratamiento del CHC. La resección debe seguir siendo la primera opción para pacientes que tienen un perfil óptimo, y aunque ésta puede ser realizada en algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada, la mortalidad es mayor y el paciente se va a beneficiar más del TH o de la ablación por RF. Un estudio de cohortes demostró que la ablación completa de las lesiones menores de 2 cm era posible en más de 90% de los casos, con una tasa de recurrencia local menor del 1%, aunque estos datos deben ser confirmados por otros grupos antes de considerar la RF como la primera línea de enfoque para el CHC en estadios precoces.⁽²²³⁾

En resumen, en la última década el CHC ha pasado de ser una sentencia de muerte casi universal, a un cáncer que se puede detectar en un estadio precoz y aplicar un tratamiento eficaz.

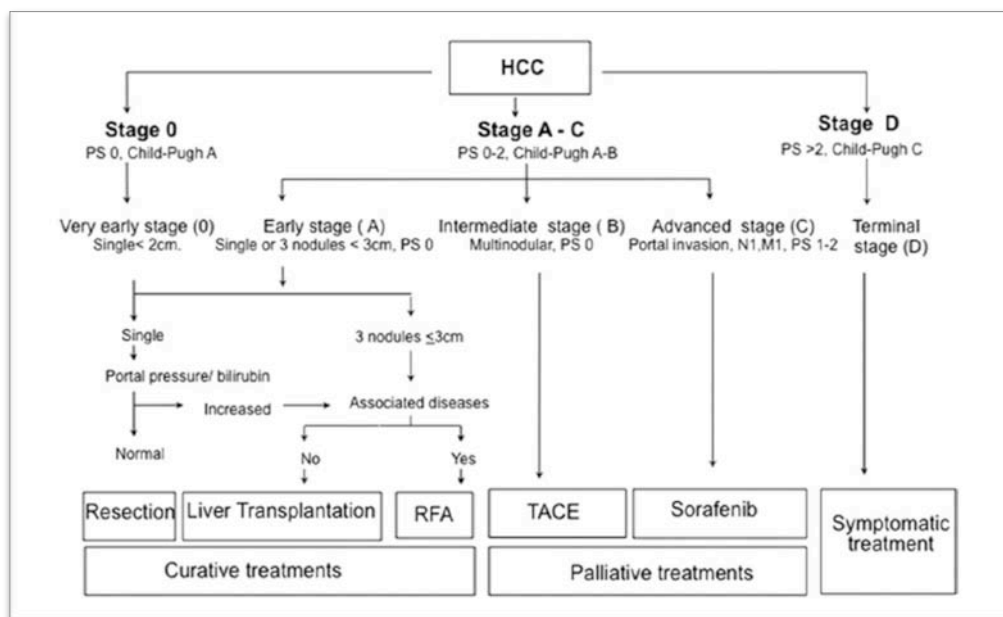


Figura 4. Sistema de estadificación BCLC del hepatocarcinoma

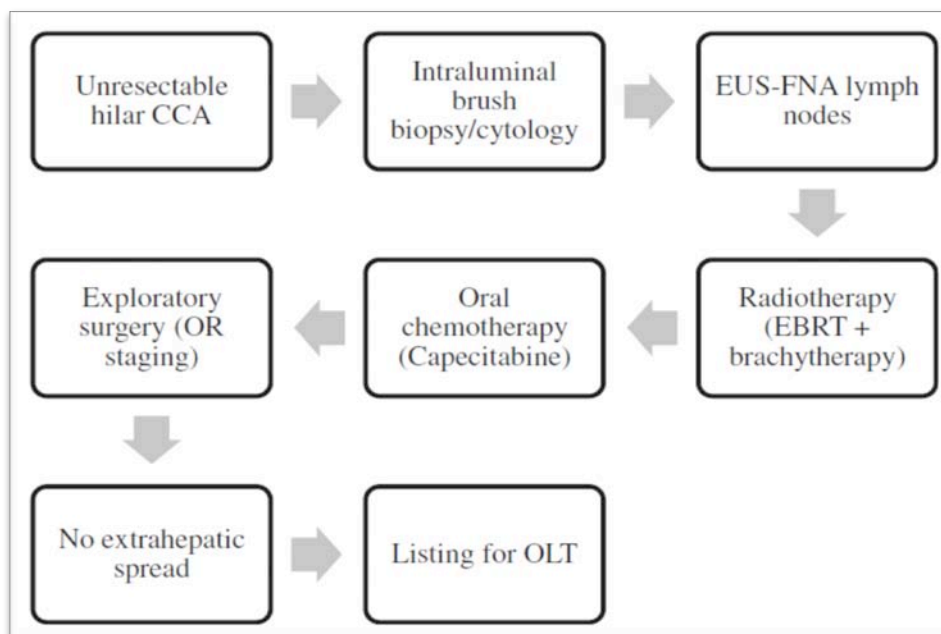


Figura 3. Protocolo de la Clínica Mayo de TH en colangiocarcinoma irresecable

1.5.2.3.2. Colangiocarcinoma

El colangiocarcinoma es el segundo tumor primario maligno más común en el hígado.⁽²²⁴⁾ La resección quirúrgica es el tratamiento de elección con tasas de supervivencia a 5 años entre el 27-48%. Sin embargo, solo el 10-20% de todos los tumores eran candidatos a tratamiento quirúrgico en el momento del diagnóstico.^(225,226) El TH surgió como una alternativa a la resección en los pacientes con colangiocarcinomas irresecables en el momento del diagnóstico. La experiencia inicial en los años 80 y 90 fue deprimente, con supervivencias a 5 años entre el 5-14%, por lo que la mayoría de los centros abandonaron la indicación de TH en el colangiocarcinoma.⁽²²⁷⁾

En 1993, la Clínica Mayo desarrolló un protocolo multidisciplinar en el que los pacientes con CC hiliar situado por encima del conducto cístico considerados irresecables, recibían radioterapia (RT) con irradiación externa a una dosis de 4.500 cGy con 5-FU concomitante. Después de esto, se administraba braquiterapia transcatéter con iridium-192 a una dosis de 2.000 a 3.000 cGy. Posteriormente, los pacientes recibían capecitabina oral según tolerancia hasta el TH. Previo al trasplante los pacientes eran sometidos a una laparotomía de estadificación, realizándose en ese momento una biopsia de los ganglios linfáticos perihiliares, así como de cualquier ganglio linfático o nódulo sospechoso de ser tumoral. Sólo los pacientes con operaciones de estadificación negativas continuaban siendo candidatos para el trasplante.

Una vez completado el protocolo los pacientes eran sometidos a TH, obteniendo una supervivencia libre de enfermedad a 1 año del 92% y una supervivencia global a 5 años del 73%.^(228,229)

Estos resultados han reavivado el interés en algunos grupos para realizar el TH en pacientes con colangiocarcinoma siguiendo el protocolo de la Clínica

Mayo. No obstante, dada la complejidad y el consumo de recursos este protocolo está limitado sólo a algunos centros.

1.5.2.3.3. TH en otros tumores hepáticos

El **hemangioendotelioma epiteloides** es una neoplasia maligna de bajo grado, en la que un 1/3 de los pacientes pueden sobrevivir a los 5 años aún con metástasis. Los pacientes con este tumor limitado al hígado pueden ser buenos candidatos para el TH.⁽²³⁰⁾

En las **metástasis de tumores neuroendocrinos** (TNE), la mayoría de los autores reservan el TH para pacientes con síntomas debidos a la secreción de compuestos biológicamente activos, metástasis que comprometen más del 70% del hígado, tumores de crecimiento lento y mínima enfermedad extrahepática.⁽²³¹⁻²³³⁾ A pesar de que varios grupos han obtenido buenos resultados, la mayoría de los pacientes sometidos a TH por TNE metastásicos van a desarrollar enfermedad recurrente. La disminución del número de donantes ha hecho que muchos equipos de trasplante hayan desestimado esta indicación, siendo necesario realizar más estudios que confirmen los beneficios del TH en pacientes con metástasis hepáticas de TNE. En una revisión reciente sistemática se concluyó que el trasplante hepático podría considerarse únicamente en pacientes jóvenes con enfermedad metastásica limitada al hígado, no potencialmente resecable, resección del tumor primario al menos hace más de 1 año con estabilidad de las lesiones y fallo de otros tratamientos no quirúrgicos.⁽²³⁴⁾

En las metástasis hepáticas de otros tumores no neuroendocrinos, la mayoría de los centros no consideran la posibilidad por la baja supervivencia obtenidas en las distintas experiencias publicadas.

1.5.2.4. METABOLOPATÍAS

La existencia de un déficit enzimático en el hígado determina, bien por sí mismo, bien por la acumulación de metabolitos o precursores, una enfermedad crónica sola o asociada a otros órganos. En estos casos, el TH soluciona la situación de insuficiencia hepática y, además, aporta la vía metabólica deficitaria.^(235,236)

Entre las principales enfermedades metabólicas que pueden ser subsidiarias de TH en algún momento de su evolución, encontramos:

- Déficit de alfa1-antitripsina
- Enfermedad de Wilson
- Galactosemia
- Tirosinemia
- Hemocromatosis
- Hiperoxaluria
- Hipercolesterolemia familiar
- Polineuropatía amiloidótica familiar
- Glucogenosis I y IV
- Otras metabolopatías menos frecuentes son: síndrome de Crigler-Najjar I, protoporfiria eritropoyética, porfiria cutánea tarda, enfermedad de Gunter, hemofilia A y B, fibrosis quística del páncreas, síndrome del histiocito azul marino, enfermedad de Niemann-Pick, déficit de proteína C, déficit de la enzima del ciclo de la urea, enfermedad de Byler, enfermedad de Gaucher, etc.

1.5.2.5. RETRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante representa aproximadamente el 10% de todas las indicaciones de TH. Las principales causas de **rettrasplante urgente** son:

- Fallo primario del injerto o disfunción grave
- Rechazo hiperagudo o agudo grave incontrolable
- Complicaciones quirúrgicas: trombosis arterial o portal, causas menos frecuentes como compresión por cierre laparotómico, torsión del injerto, etc.

Las causas más frecuentes de **rettrasplante electivo** son:

- Rechazo crónico
- Complicaciones quirúrgicas: trombosis arterial o portal tardía, patología biliar
- Recidiva de la cirrosis/hepatitis crónica activa (controvertida)
- Rechazo agudo tardío incontrolable

El resultado del trasplante es significativamente peor que el trasplante primario con una disminución de la supervivencia a 1, 3 y 5 años de aproximadamente un 20%. Por otro lado, los pacientes que se someten a trasplante también tienen una estancia hospitalaria (tanto en unidades de cuidados intensivos como en la planta convencional) significativamente más prolongadas y con mayores gastos hospitalarios que los que reciben un primer injerto. Por ello, no se acepta el trasplante en el seno de una sepsis extrahepática con fallo del injerto, pacientes con recurrencia de neoplasia o recidiva precoz grave de la cirrosis por virus C (por su altísimo índice de recurrencia) o cuando el paciente se encuentra en fallo multisistémico (más de 4 órganos afectados supone una mortalidad del 90%).⁽²³⁷⁾

Varios grupos de TH han intentado desarrollar modelos pronósticos para los pacientes sometidos a trasplante. La urgencia del trasplante, la bilirrubina sérica y los niveles de creatinina, una puntuación de Child-Pugh

mayor de 10 y un MELD mayor a 25 están asociados con un peor pronóstico después del trasplante.⁽²³⁸⁻²⁴⁰⁾

1.5.2.6. OTRAS INDICACIONES DE TH

1.5.2.6.1. Síndrome de Budd-Chiari

El síndrome de Budd-Chiari se caracteriza por la trombosis de las venas suprahepáticas y vena cava con la consiguiente congestión hepática y, en algunos casos, fracaso hepático. Puede presentarse de forma crónica e insidiosa, con ascitis e insuficiencia hepática progresiva, o bien de forma fulminante. No siempre se descubre la etiología (enfermedad de Budd-Chiari), el resto se debe a procesos linfoproliferativos, policitemia vera, hemoglobinuria paroxística nocturna o anticonceptivos orales.⁽²⁴¹⁾ Para evitar la recidiva del cuadro es preciso proceder a anticoagulación profiláctica con hidroxurea o dicumarínicos en el periodo postrasplante por tiempo indefinido o dependiendo de la causa.

1.5.2.6.2. Poliquistosis hepática

Se trata de una enfermedad autosómica dominante, de predominio en mujeres, que se caracteriza por la aparición conjunta de múltiples quistes en el hígado y el riñón. El tratamiento es quirúrgico (resección o fenestración), salvo que origine insuficiencia hepática o, por su tamaño, determine compromiso respiratorio o abdominal.⁽²⁴²⁾ En estos casos es posible un trasplante combinado hepato-renal.

1.5.2.6.3. Trasplante hepático en embarazo

El embarazo puede determinar cuadros graves de esteatosis hepática o hepatitis fulminante de etiología imprecisa, que de forma aguda cursan con IHA. La conducta con el feto dependerá del momento en el que se encuentre la gestación, aunque el trasplante se puede llevar a cabo sin sufrimiento del mismo.⁽²⁴³⁾

1.6. CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

1.6.1. CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS

La incapacidad para entender, aceptar y colaborar en el trasplante, que ya de por sí supone un proceso laborioso y complejo, excluye a estos enfermos, salvo en situación de Urgencia "0". Después del TH es necesario seguir un régimen de inmunosupresión y revisiones periódicas de por vida. Para obtener una colaboración de paciente y familiares es imprescindible que ellos comprendan la magnitud del trasplante hepático y participen en sus diferentes fases.

Los enfermos con sepsis activa de origen extra-hepatobiliar no pueden ser sometidos a TH, ya que la intensa inmunosupresión inicial la volvería incontrolable.

Si el paciente presenta un tumor maligno extra-hepatobiliar, no curable, aparte de su grave enfermedad hepática, el TH está contraindicado.

Como en cualquier otra cirugía mayor, la enfermedad cardiovascular grave contraindica el TH. No obstante, en determinados casos, puede ser corregida mediante un trasplante combinado, o trasplante cardíaco previo al trasplante hepático si estuviera indicado.⁽²⁴⁴⁾

Los enfermos hepáticos con alcoholismo activo no deben ser trasplantados. Además de la lesión alcohólica del injerto, los trastornos

de personalidad asociados al alcoholismo impiden una buena colaboración del paciente en el proceso terapéutico. En estos enfermos alcohólicos es necesaria una abstinencia de al menos 6 meses, y un informe psicosocial favorable antes de plantear el trasplante.⁽²³⁸⁻²⁴⁰⁾

Es esencial el abandono de todo tipo de drogas (opioides, sedantes y canabíoides), incluso fumadores activos deben ser considerados dentro de un grupo de alto riesgo, requiriendo apoyo psiquiátrico y tratamiento. Dichos candidatos presentan una contraindicación relativa, tan larga como continúe su abuso de sustancia.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) solía ser una contraindicación formal para el trasplante debido al miedo en la progresión de la enfermedad con la inmunosupresión. Hoy en día, con los nuevos antivirales, ha mejorado el control del virus, y el trasplante se puede ofrecer de forma selectiva. La contraindicación absoluta en estos pacientes incluye: una enfermedad con descontrol del VIH con multirresistencia a drogas, leucoencefalopatía, malnutrición grave, necesidad de soporte vital e infecciones oportunistas. El trasplante en estos pacientes suele ser realizado en colaboración con los expertos en el manejo de la infección por VIH. El principal problema en estos pacientes es que en la mayoría la cirrosis hepática se debe a la coinfección por el VHC. Los últimos estudios al respecto han mostrado una supervivencia actuarial a 5 años entre el 45-55%. El tratamiento con los nuevos antivirales abre una puerta a la realización del TH en receptores con infección por VHC.

1.6.2. CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

Deben valorarse en el contexto individual de cada enfermo. La edad avanzada del receptor era considerada como un factor de riesgo (contraindicación relativa)

para la realización del trasplante hepático. Ha variado con el tiempo, según la experiencia de los grupos, los avances de la técnica y de la inmunosupresión, así como por una mayor demanda social. Hasta el año 1980, el trasplante hepático estaba restringido a receptores menores de 50 años, y a mediados de los años 90 se empezó a aceptar los 60 años como un límite de edad adecuado por la mayor parte de los equipos de trasplante. A pesar de que la edad está asociada a un aumento de los factores de riesgo cardiopulmonares, los pacientes añosos requieren una extensa evaluación, eliminándose aquellos que presentan contraindicaciones absolutas como enfermedad cardiopulmonar grave o cáncer no curable. Aquellos pacientes con edad superior a 60-65 años han mostrado una menor supervivencia a 1 y 5 años que otros más jóvenes. A pesar de estos peores resultados, la mayoría de los centros, hoy en día, aceptan los 70 años, como edad de corte para el TH.⁽²⁴⁵⁾

En las infecciones extra-hepatobiliares (pulmón, vías urinarias) que complican un síndrome de IHA, es posible realizar el TH después de iniciar un tratamiento antibiótico adecuado. La infección es una amenaza seria para un enfermo trasplantado y, por lo tanto, inmunodeprimido, por lo que las infecciones bacterianas, fúngicas o víricas deben ser tratadas antes del trasplante. En la peritonitis bacteriana espontánea pueden ser suficientes 48 horas de tratamiento antibiótico, mientras que una neumonía requiere un tratamiento antibiótico más prolongado.

La trombosis venosa portal fue considerada en un tiempo una contraindicación absoluta. Hoy en día la mayoría de los grupos no la aceptan como contraindicación, salvo que ésta sea muy extensa y afecte a todo el eje porto- espleno-mesentérico. Aunque incluso en esta situación, hay grupos que recomiendan la realización de una hemitransposición cavoportal o

una anastomosis renoportal izquierda para una revascularización adecuada del injerto.⁽²⁴⁶⁾

Los pacientes con neoplasias extrahepáticas tratadas deben cumplir al menos 5 años libres de enfermedad antes de ser considerados aptos para el TH.⁽²⁴⁷⁾

La obesidad mórbida (índice de masa corporal (IMC) > 40) ha incrementado la mortalidad a 5 años después del TH por la morbilidad cardiovascular asociada. Aquellos receptores con IMC superior a 35 kg/m² requieren un abordaje individualizado de acuerdo con la política de cada centro, pudiendo incluir cirugías sincrónicas.^(248,249)

Los pacientes con colangiocarcinoma han sido descartados como candidatos al TH debido a la recidiva universal de la enfermedad y a la escasa supervivencia a largo plazo. En el momento actual, sólo se debe considerar la indicación dentro del protocolo desarrollado por la Clínica Mayo.

1.7. PRIORIZACIÓN EN LISTA DE ESPERA

Uno de los aspectos más complejos en los pacientes candidatos a TH es determinar el momento adecuado para su realización. El TH no se debe plantear en fases precoces de la enfermedad, en las cuales la supervivencia no aumenta con el mismo. Por otra parte, los pacientes en situación de marcada gravedad deben ser atendidos de forma prioritaria porque, en caso contrario, el riesgo de muerte en lista de espera es elevado. Finalmente, el trasplante hepático realizado en fases muy avanzadas de la enfermedad incrementa la morbi-mortalidad perioperatoria. Estos tres aspectos ilustran la necesidad de disponer de un sistema que permita la ordenación de los pacientes de acuerdo a su pronóstico estimado pre y post-trasplante.

El sistema MELD (Model End-Stage Liver Disease) se desarrolló inicialmente

para valorar el pronóstico a corto plazo de los pacientes candidatos a derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI) por hemorragia digestiva varicosa o por ascitis refractaria.⁽¹⁴⁶⁾ Después de varias modificaciones, hoy día se usa para predecir la supervivencia a corto plazo (se ha validado a 3 meses y 1 año) de los pacientes con enfermedad hepática terminal en lista de espera de TH y para valorar el riesgo de mortalidad en el post-trasplante, y ha demostrado ser más útil en la priorización que la asignación por la mera permanencia cronológica en lista de espera. Este sistema se calcula mediante una fórmula logarítmica y ofrece importantes ventajas respecto a modelos previos:

- Utiliza una fórmula matemática que incluye tres variables objetivas (la bilirrubina, la creatinina y el INR) .^(250,251)
- La puntuación es continua, lo que permite clasificar a los pacientes de forma más precisa en poblaciones grandes y a lo largo de toda su evolución.
- La aparición de hiponatremia dilucional (sodio inferior a 130 mEq/l) en la cirrosis descompensada indica un agravamiento del trastorno circulatorio subyacente, y es un factor predictivo negativo de supervivencia en la cirrosis hepática. Por este motivo, se diseñó una fórmula modificada para el MELD que incorporaba el valor de la natremia (MELD-Na) que parece mejorar la precisión del MELD en sus rangos bajos, aunque no hay consenso sobre su utilidad en el global de los pacientes.⁽²⁵¹⁾

$$\begin{aligned} \text{MELD} = & 9,6 \cdot \log_e(\text{creatinina en mg/dl}) \\ & + 3,8 \cdot \log_e(\text{bilirrubina sérica en mg/dl}) \\ & + 11,2 \cdot \log_e(\text{INR}) + 0,643 \end{aligned}$$

Figura 11. Fórmula para calcular el índice MELD

Las guías establecen que un paciente debe ser remitido a un centro de TH cuando tenga una puntuación de Child-Pugh igual o superior a 7, o un MELD de al menos 10 puntos, si bien la mayoría de los grupos españoles ha establecido el mínimo en 15 puntos.^(252,253) No obstante, el modelo basado en la puntuación MELD presenta una serie de limitaciones:

- Sus variables pueden alterarse por situaciones clínicas (sepsis y hemólisis) y determinados tratamientos (diuréticos) relativamente independientes del deterioro de la hepatopatía.
- Las determinaciones pueden variar de un laboratorio a otro (INR).
- Hay condiciones que indican el trasplante hepático *per se* y cuyo pronóstico no es valorable por el MELD.

Las limitaciones del MELD han dado lugar a la búsqueda de fórmulas que mejoren su capacidad predictiva (iMELD, que integra el MELD con la edad y el sodio sérico y el D-MELD que resulta del producto de la edad del donante y el MELD del receptor). Sin embargo, estos índices necesitan el soporte de más estudios para su validación.⁽²⁵⁴⁾

En este sentido, el modelo de asignación francés FLAS (French Liver Allocation Score) tiene en cuenta la gravedad de la cirrosis (evaluada por el MELD) y considera otras condiciones frecuentes que no están asociadas necesariamente con MELD altos, proponiendo unos criterios de priorización para estas excepciones.⁽²⁵⁵⁾

Es importante considerar una serie de **excepciones al MELD**:

- Encefalopatía hepática crónica/de repetición con MELD inferior a 15
- Ascitis refractaria con MELD inferior a 15: en estos pacientes, la primera opción de tratamiento es la derivación portosistémica percutánea intrahepática, denominado TIPS (*transjugular intrahepatic*

percutaneous shunt), debiéndose considerar el TH cuando hay contraindicación para la misma o existe peritonitis bacteriana espontánea (PBE) recurrente o cuando existe un hidrotórax refractario complicado con hipoxemia o que requiera toracocentesis evacuadoras de repetición.

- Síndrome hepatopulmonar
- Hipertensión portopulmonar
- Enfermedad poliquística hepática
- Poliquistosis hepatorrenal
- Polineuropatía amiloidótica familiar
- Colangiocarcinoma hiliar y periférico
- Metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos gastrointestinales

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

La escasez de donantes ideales para TH ha conducido a los equipos de trasplante a buscar otras fuentes de injertos hepáticos con la finalidad de disminuir la mortalidad en lista de espera. La vía más importante para aumentar el número de injertos hepáticos es utilizar los procedentes de injertos marginales, así denominados a un grupo de donantes no muy bien definidos donde se incluyen los donantes mayores de 60 años, los que presentan hipernatremia o macroesteatosis mayor del 30%, portadores de serología positiva del VHB o VHC, tiempo de isquemia fría mayor de 12 horas, injertos procedentes de técnicas de *Split* (bipartición), donación de vivo y de asistolia controlada o no controlada. Quizás la mejor opción de las referidas para aumentar el número de injertos hepáticos de forma considerable es la utilización de los donantes de edad avanzada o donantes añosos.

En los últimos años, los resultados mediante la utilización de donantes añosos han mejorado significativamente, y ello debido a una mejor selección y mantenimiento de los donantes en UCI, mejora en las técnicas de extracción, hepatectomía del receptor e implante y manejo intra y posoperatorio del receptor. En el momento actual, la utilización de injertos hepáticos sexagenarios está aceptada entre todos los grupos de TH, pero aún existe cierta controversia en cuanto a la utilización de injertos septuagenarios y sobre todo de injertos octogenarios. Las experiencias referidas en la literatura son escasas y con pocos casos. Nuestra andadura en cuanto a la utilización de donantes octogenarios la iniciamos en el año 1996. Nuestra finalidad es analizar

retrospectivamente la experiencia acumulada desde entonces hasta el momento actual.

Nuestra **hipótesis** de trabajo es que los injertos hepáticos procedentes de donantes >80 años se pueden utilizar en receptores con ciertas garantías de éxito siempre que se excluyan otros factores de riesgo grave presentes en el donante, entre los que destacamos la alteración importante de la función hepática, los tiempos prolongados de estancia en UCI y de isquemia fría o caliente y la presencia de macroesteatosis, y en el receptor el grave deterioro de la función hepática, la presencia de virus C y la comorbilidad asociada.

2.2. OBJETIVOS

1. Realización de un análisis comparativo entre los receptores trasplantados con un injerto hepático mayor de 80 años y los receptores trasplantados con un injerto hepático menor de 65 años.
2. Análisis de los factores de riesgo que puedan influir en la supervivencia del paciente y del injerto.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

3.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio comparativo, longitudinal y retrospectivo, de casos y controles. El Grupo A (de controles), compuesto por pacientes que fueron trasplantados con un injerto hepático procedente de un donante <65 años, formado por los pacientes inmediatamente anterior y posterior a los pacientes del Grupo B (llamado de casos o de estudio) se comparó con el Grupo B, constituido por pacientes trasplantados con injertos hepáticos procedentes de donantes >80 años.

3.1.2. POBLACIÓN Y LUGAR DE ESTUDIO

La población de estudio constó de 1778 TH realizados, desde el inicio del programa en Abril de 1986 hasta el 8 de Marzo de 2015, en el Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid.

3.1.3. MUESTRA, GRUPOS Y PERIODO DE ESTUDIO

La muestra de este estudio se extrajo de la referida población de estudio, siguiendo los criterios que se señalarán a continuación.

El periodo de estudio comprende desde el 20 de Noviembre de 1996, fecha en que se realizó el primer trasplante utilizando un injerto mayor de 80 años, hasta el 8 de Marzo del 2015, fecha del último TH seleccionado en este estudio. Durante este periodo se realizaron 1271 trasplantes hepáticos de la totalidad de 1778 realizados hasta el día 8-3-2015, tanto infantiles como adultos.

Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, la muestra

seleccionada comprende 153 enfermos adultos con trasplante hepático, divididos en 2 Grupos: Grupo A (102 pacientes) y Grupo B (51 pacientes).

Los pacientes se siguieron desde el día del TH hasta que ocurrió alguno de estos tres eventos:

- Fecha de cierre del estudio: 31 de Julio del 2015
- Fallecimiento del paciente
- Pérdida del seguimiento del paciente

Los pacientes de la muestra de estudio se seleccionaron de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

3.1.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Grupo A:

- TH realizados en adultos entre el 20 de Noviembre de 1996 y 15 de Abril de 2015.
- Pacientes trasplantados con un injerto hepático procedente de un donante <65 años inmediatamente anterior y posterior a los pacientes del Grupo B (de casos o de estudio) y que no cumplían ningún criterio de exclusión

2. Grupo B:

- TH realizados en adultos entre el 20 de Noviembre de 1996 y 15 de Abril de 2015
- Pacientes trasplantados con un injerto hepático procedente de un donante >80 años

3.1.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes menores de 18 años
2. Retrasplante hepático
3. TH por insuficiencia hepática aguda
4. TH en pacientes VIH +
5. Trasplantes combinados
6. TH en pacientes con CHC que sobrepasaron los criterios de Milán en el estudio histopatológico del hígado explantado
7. Presencia de hepato-colangiocarcinoma mixto o colangiocarcinoma incidental en la pieza de explante
8. TH con injertos procedentes de bipartición (*split*)
9. TH con injertos procedentes de donante vivo
10. TH con injertos procedentes de donación a corazón parado (asistolia)
11. TH cuyas historias clínicas no aportaban los datos necesarios para el presente estudio

3.1.4. METODOLOGÍA EN EL MANEJO DEL DONANTE

La selección de donantes ha sido realizada según el protocolo de Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre de Madrid, de acuerdo con los criterios de muerte cerebral que se exponen en el Real Decreto 2070/1999 del 30 de Diciembre sobre extracción y trasplante de órganos.

3.1.4.1. CAUSAS DE MUERTE CEREBRAL

Entre las causas que se consideraron como precipitantes de muerte cerebral se refieren las siguientes:

- Traumatismo craneoencefálico (TCE) abierto o cerrado

- Hemorragia cerebral
- Anoxia cerebral
- Accidente cerebrovascular agudo (ACVA) isquémico o hemorrágico
- Otras causas

3.1.4.2. CRITERIOS IDEALES DE ESTABILIDAD HEMODINÁMICA

En cuanto a los criterios de estabilidad hemodinámica que debe cumplir un donante para considerarse óptimo, se tuvieron en cuenta los siguientes:

- Tensión arterial sistólica (TAS) >100 mmHg
- Presión venosa central (PVC) >5 cm H₂O
- Presión parcial de O₂ >100 mmHg con una saturación arterial ≥ 95 %
- Hematocrito >30 %, realizando transfusiones de hemoderivados si es preciso
- Diuresis ≥ 50 ml/h y creatinina sérica normal al ingreso; o alteración de las mismas que respondan a reposición de volumen
- Perfusión de dopamina a dosis ≤ 10 mcg/kg/min (también se pueden aceptar en casos determinados dosis de 10-20 mcg/kg/min)
- En caso de diabetes insípida, la pitresina se debe emplear con cautela debido a que produce una disminución del flujo esplácnico.

3.1.4.3. CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS DE DONACIÓN

- Sepsis activa no controlada
- Pacientes adictos a drogas por vía parenteral (ADVP)
- Enfermedad hepatobiliar primaria o secundaria no tratada
- Traumatismo hepático grave

- Enfermedad tumoral no tratada, excepto la presencia de carcinomas cutáneos (basocelular y espinocelular de pequeño tamaño), carcinoma *in situ* de cérvix uterino, tumores del SNC (excepto glioblastoma y meduloblastoma) y carcinoma de células renales inferior a 4 cm.
- Intoxicación (variable según el tipo).

3.1.4.4. CONTRAINDICACIONES RELATIVAS DE DONACIÓN

Se tuvieron en cuenta una serie de contraindicaciones relativas, consideradas de forma individualizada en cada donante.

- Alcoholismo activo
- Traumatismo hepático leve-moderado
- Enfermedad tumoral conocida y tratada (dependerá del tiempo que lleve la enfermedad en remisión completa)
- Parada cardíaca recuperada (se valoró el tiempo de parada y la respuesta durante las maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP))
- Hipotensión (TAS <60 mmHg durante más de 20 minutos) e hipoxia prolongadas
- Cirugía hepatobiliar previa
- Alteración de los parámetros bioquímicos

3.1.5. EXTRACCIÓN Y PREPARACIÓN DEL INJERTO HEPÁTICO

La extracción fue realizada en todos los casos por algún miembro de la Unidad de Trasplante del Servicio de Cirugía General y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre, o por miembros de otros

equipos de trasplante nacionales que enviaron a nuestro centro el órgano extraído.

3.1.5.1. TÉCNICA DE EXTRACCIÓN HEPÁTICA

La técnica utilizada por nuestro equipo fue la descrita por Starzl et al,⁽³⁾ en 1984, para la extracción multiorgánica.

Así, hemos realizado en todos los casos una laparotomía media xifopubiana, con esternotomía media en caso de extracción cardiopulmonar, ampliada con una laparotomía transversa bilateral supraumbilical, rechazando los colgajos musculocutáneos hacia fuera. Con este acceso se consigue una exposición óptima de toda la cavidad abdominal.

A continuación, realizamos una exploración exhaustiva de toda la cavidad abdominal en busca de posibles hallazgos que pudieran contraindicar la donación, como puede ser la detección de neoplasias no conocidas, abscesos, etc.

Posteriormente, se lleva a cabo una valoración morfológica del hígado y se buscan posibles anomalías vasculares que, en el caso de existir, habrá que preservar cuidadosamente para posteriormente ser valoradas de forma más minuciosa en la cirugía de banco.

Una vez descartadas las anomalías vasculares, realizamos una disección amplia del retroperitoneo con exposición de los grandes vasos a nivel infrarrenal (aorta y vena cava) que serán disecados y preparados para su posterior canulación. Si la inestabilidad hemodinámica del paciente no permite continuar la disección, éste será el momento en el que se colocarán las cánulas por aorta y vena cava para comenzar la perfusión del injerto

con la solución de preservación, clampando a continuación la aorta a nivel supraceliaco para asegurar una mejor perfusión del injerto. Esto es lo que se considera una extracción rápida. Una vez concluido este paso se continúa con la disección en frío de la manera que se explica a continuación.

Si el donante está hemodinámicamente estable, se podrá continuar la disección del injerto antes de su perfusión. Una vez disecados los grandes vasos, existe la opción de identificar la arteria mesentérica superior (AMS) y la arteria mesentérica inferior (AMI) y prepararlas para su ligadura durante la perfusión evitando que se perfundan tanto el intestino delgado como el colon, aunque este paso no es estrictamente necesario.

El siguiente paso consiste en la disección de los elementos del ligamento hepatoduodenal. Primero se secciona la vía biliar principal lo más distal posible en el borde suprapancreático y se realiza un lavado exhaustivo de la misma de forma anterógrada a través del fundus de la vesícula biliar con el objetivo de eliminar posibles cálculos o detritus biliares. A continuación, se realiza la ligadura de la arteria gastroduodenal (AGD) en el borde suprapancreático lo más alejada posible de su origen en la arteria hepática común, rechazando la misma de esta manera en sentido craneal y dejando expuesta la vena porta.

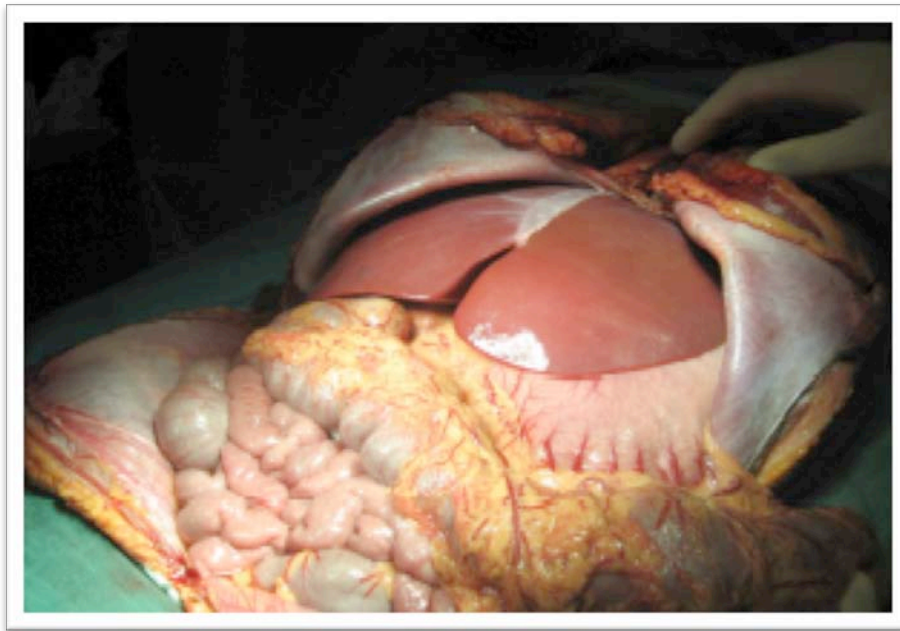


Figura 12. Exposición del abdomen en un donante de órganos abdominales

Posteriormente, se realiza la sección de los vasos esplénicos y los vasos gástricos izquierdos distalmente, alejados del tronco celiaco en el caso de las arterias y del confluente portal en el caso de las venas. Seguidamente se secciona el parénquima pancreático a nivel del istmo para dejar expuesta la confluencia porto- espleno-mesentérica. El último paso consiste en la disección de la aorta a nivel supraceliaco para su posterior ligadura una vez comenzada la perfusión.

Una vez terminada toda la disección de los elementos vasculares se procede a la colocación de las cánulas de perfusión, comenzando por la cánula portal que se introduce a nivel de la vena esplénica o la vena mesentérica superior (VMS), y continuando por la colocación de la cánula en la aorta infrarrenal y en la vena cava. Previo a este paso es importante la administración de 3-5 mg/kg de heparina sódica intravenosa para evitar posibles eventos trombogénicos que pudiesen poner en riesgo la viabilidad del injerto durante la perfusión.

Una vez introducidas las cánulas es el momento de comenzar la perfusión del injerto con la solución de preservación seleccionada (solución de Celsior en nuestro caso en el momento actual o solución de Wisconsin). En este momento se realiza la ligadura de la aorta a nivel supraceliaco y las ligaduras de la AMS y AMI, asegurando así una mejor perfusión del injerto. A través de la cánula en la vena cava se realiza el lavado de toda la sangre del donante arrastrada por la solución de preservación. Para que este paso sea más rápido y efectivo se puede abrir la aurícula derecha.

Una vez comenzada la perfusión del injerto comienza el tiempo de isquemia fría, por lo que es importante mantener el injerto por debajo de 4°C para evitar daños de preservación.

El último paso consiste en finalizar la movilización del hígado, seccionando los ligamentos triangulares, el diafragma, la cava a nivel suprarrenal y suprahepático y la aorta a nivel supraceliaco y por debajo de la AMS.

La técnica descrita es la empleada habitualmente en nuestro servicio, aunque la misma puede sufrir modificaciones en función del cirujano que esté realizando el procedimiento, en función de las características del donante, y como es lógico en función de si se va a realizar una extracción multiorgánica, tanto de órganos torácicos como de otros órganos abdominales como el páncreas o el intestino delgado.

3.1.5.2. VALORACIÓN DE LA CALIDAD DEL INJERTO

El cirujano que realiza la extracción hepática califica la calidad del injerto en cada caso en función de sus características macroscópicas (color, consistencia, etc.).

En los casos de dudas por el aspecto del hígado, y en todos los casos en los que el donante sea de edad avanzada o el hígado se sospeche esteatósico, se realiza una biopsia del injerto antes de decidir su utilización.

La biopsia “tiempo 0”, realizada después de la reperusión del injerto en el receptor, nos proporcionará una información más detallada sobre el grado de esteatosis del hígado, así como de la presencia y el grado de lesiones de preservación, aportando datos de gran relevancia para el posterior estudio de los resultados.

3.1.5.3. PREPARACIÓN DEL INJERTO EN BANCO

La cirugía de banco consiste en la preparación del injerto preservado en frío para su posterior implante en el receptor. Durante la misma se realizará una disección minuciosa de todos los elementos vasculares, tanto arteriales como venosos, del injerto.

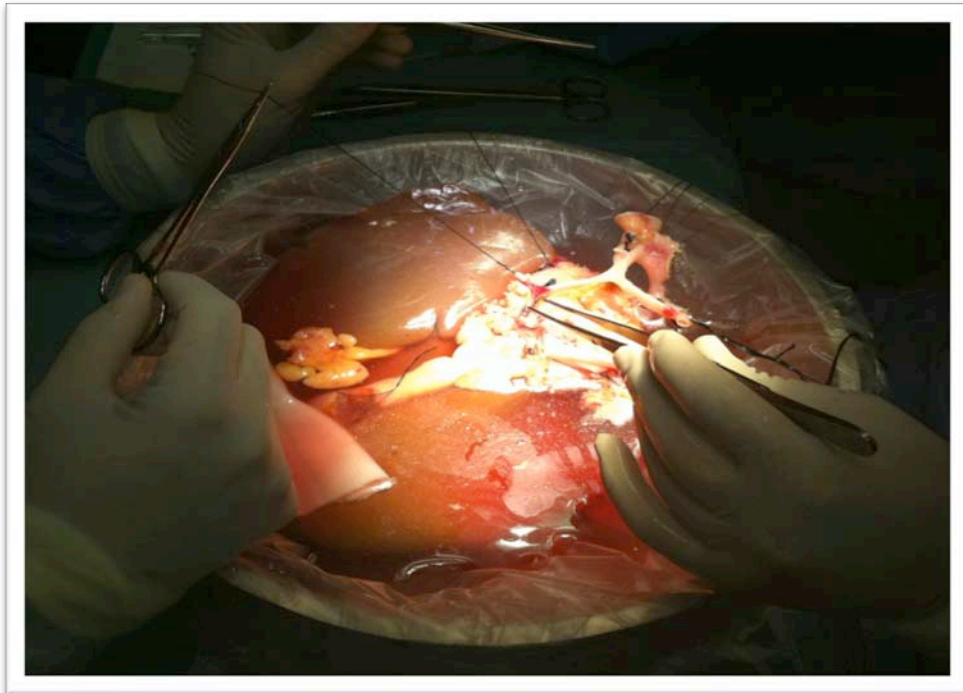


Figura 13 . Detalle de la cirugía de banco

A nivel arterial se realiza una disección completa desde el tronco celiaco preservando un parche de aorta hasta el nivel de la AGD, no progresando más distalmente para evitar una devascularización de la vía biliar. En el caso de que existan variantes anatómicas habrá que preservarlas, sobre todo cuando se precise una reconstrucción vascular que facilite la anastomosis arterial en el receptor y garantice un buen aporte sanguíneo al injerto.

A nivel venoso se realiza una disección cuidadosa de toda la porta desde la confluencia esplenomesentérica sin profundizar mucho a nivel del hilio hepático para evitar lesionar estructuras adyacentes. Finalmente, se diseca minuciosamente la vena cava retrohepática tanto en su extremo caudal como craneal.

Por último, se elimina el diafragma y todo el tejido linfograso que acompaña al hígado en la extracción y todos los elementos anatómicos que no sean útiles.

En el caso de que sea necesario, si la perfusión del injerto no ha sido adecuada, se puede mejorar administrando más solución de preservación por vía portal o por vía arterial.

3.1.6. METODOLOGÍA EN EL MANEJO DEL RECEPTOR

3.1.6.1. SELECCIÓN DEL RECEPTOR

La selección de los candidatos para el TH se realiza por la Unidad de Trasplante de Cirugía HBP y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre de Madrid, compuesta en la actualidad por nueve cirujanos.

Los candidatos a TH son presentados en Sesión de Trasplante y valorados por todos los miembros del equipo con la colaboración de los Servicios de Aparato Digestivo, M. Interna, Radiología, Anestesia, Oncología, etc. Una vez aceptados como candidatos, el estudio preoperatorio de cada candidato se hace de acuerdo al protocolo del hospital, el cual consta de los siguientes apartados, adaptados en función de la etiología que motive el TH y de las patologías asociadas del paciente:

- Evaluación clínica general: anamnesis y exploración física completa.
- Laboratorio:
 - Hematología: hemograma, coagulación, grupo sanguíneo.
 - Bioquímica: glucosa, perfil básico, perfil renal, perfil hepático, amilasemia, colinesterasa, amoniemia, perfil férrico, ceruloplasmina, colinesterasa y marcadores tumorales (alfa-fetoproteína).
 - Orina: estudio sistemático y sedimento.
 - Microbiología: serología completa para virus hepatotropos, VIH, CMV, virus de Epstein-Barr (VEB), virus del herpes simple (VHS), virus varicela-zoster (VVZ), toxoplasma, sífilis, tuberculina y hemocultivo, urocultivo, coprocultivo, frotis faríngeo y citología vaginal.
- Estudio de la función respiratoria: espirometría, gasometría arterial y radiografía de tórax.
- Estudio cardiológico: electrocardiograma, ecocardiograma y consulta con el servicio de cardiología si es necesario.
- Estudio urogenital: ecografía y exploración ginecológica.
- Estudio neurológico.
- Estudio oftalmológico.

- Estudio maxilofacial.
- Estudio inmunológico: tipaje HLA y autoinmunidad.
- Estudio del aparato digestivo: endoscopia digestiva alta y baja, Eco-doppler abdominal, angiografía y TAC abdominal.
- Estudio del aparato locomotor: radiografías de columna
- Valoración psiquiátrica.

3.1.6.2. MANEJO PERIOPERATORIO DEL RECEPTOR

Una vez aceptado el injerto hepático para realizar el TH, el receptor es preparado para la cirugía siguiendo el siguiente protocolo:

- Dieta absoluta desde el momento en que al paciente se le notifica la posibilidad de que se vaya a realizar el trasplante.
- Cateterización de la vía periférica y sueroterapia.
- Rasurado del vello desde el cuello hasta los muslos y lavado general con clorhexidina.
- Extracción de sangre para estudio: bioquímico, hematológico, hemostático, serológico y microbiológico.

Los pacientes no son premedicados en la planta, y la inducción anestésica es de secuencia rápida, puesto que el TH se considera una intervención de urgencia y el estómago muchas veces está lleno (comida reciente) con el consiguiente riesgo de broncoaspiración. Sin embargo, a pesar de considerarse un procedimiento de urgencia, todos los pacientes han sido estudiados previamente según el protocolo referido con anterioridad.

Durante la preparación anestésica, al paciente se le coloca un catéter central tipo Swan-Ganz para monitorización hemodinámica invasiva, un catéter central de 3 luces para administración rápida de medicación, 2 vías

periféricas de calibre grueso, 2 vías arteriales para monitorización de la tensión arterial (TA) y extracción de muestras arteriales, sonda vesical, sonda nasogástrica y manta térmica para mantener la temperatura.

Durante la fase anhepática se intenta mantener presiones de llenado (PVC y presión capilar pulmonar- PCP) entre 5-7 mmHg, mediante la administración de cristaloides, coloides y hemoderivados. Si con ello no fuese suficiente, se podría asociar dopamina (hoy en día casi en desuso), noradrenalina y/o dobutamina (5-10 mcg/kg/min). Inmediatamente antes de la reperfusión se administran 0,5 mEq/l de bicarbonato sódico y 500 mg de cloruro cálcico en bolo para prevenir en la medida de lo posible el síndrome post-reperfusión.

3.1.6.3. PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

La Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital 12 de Octubre es la responsable de la elaboración del protocolo de prevención de la infección en trasplantes, con la consiguiente variación a lo largo de los años.

Al margen de las medidas recomendadas para los pacientes sometidos a un TH, los enfermos que necesiten intubación prolongada (>48 horas) en la Unidad de Cuidados Intensivos, recibirán las medidas de prevención de la infección comunes a todo paciente crítico, incluida la descontaminación intestinal selectiva para la prevención de la neumonía asociada a la ventilación mecánica. En el momento actual el protocolo vigente es el que se expone a continuación.

3.1.6.3.1. Prevención de infección bacteriana

- Tratamiento antibiótico preoperatorio: Ceftazidima 1gr/8h + Teicoplanina 400mg/12h iv, durante los primeros 4 días del TH. En caso de alergia

a betalactámicos: Teicoplanina 1gr/8h + Aztreonam 2gr/8h iv.

- Realización de biopsia hepática: Ceftazidima 1gr + Teicoplanina 400mg, 30 minutos antes de realizar el procedimiento sólo en el caso de que se haya realizado una derivación bilioentérica.
- Manipulación de la vía biliar: Ceftazidima 1gr/8h + Teicoplanina 400mg/12h desde los 30 minutos previos al procedimiento durante 24 h. En caso de disponer de estudios microbiológicos, se ajustará la profilaxis a los mismos.
- Tuberculosis: No es necesaria la quimioprofilaxis con Isoniazida de forma generalizada.

3.1.6.3.2. Prevención de la infección fúngica

Sólo se realizará en pacientes de alto riesgo, que serán aquellos que cumplan los siguientes criterios:

- Cumplimiento de uno de estos criterios:
 - Fracaso renal agudo (FRA) postoperatorio que precise terapia sustitutiva
 - Retrasplante
 - IHA como etiología que motivó el TH
 - Utilización de ATG/OKT3
- Cumplimiento de dos o más de estos criterios:
 - Consumo elevado de hemoderivados durante el TH (\geq 30 unidades de hemoderivados)
 - Derivación bilioentérica
 - Reintervención en los primeros 14 días del TH
 - Multicolonización por levaduras/hongos filamentosos en muestras pre- TH

La profilaxis se realizará con Anidulafungina 200 mg iv la primera dosis y 100mg/12h iv durante 14 días, pudiéndose ampliar la duración según juicio clínico.

3.1.6.3.3. Prevención de la infección vírica

3.1.6.3.3.1. Citomegalovirus

La profilaxis va a depender tanto del estatus serológico del donante como del receptor y de la relación que guardan ambas. Así:

- Donante +/-Receptor -: Ganciclovir 5mg/kg/12 horas iv o Valganciclovir 900mg/12 horas vo ajustados a la función renal del paciente desde el día +14 hasta el día +28. Posteriormente Valganciclovir 900mg/24h vo ajustado a función renal durante 3 meses.
- Receptor +: Tratamiento anticipado con cualquier nivel de antigenemia con Valganciclovir 900mg/12 horas ajustado a la función renal durante 14 d.
- Donante -/Receptor -: Transfundir hemoderivados con filtro leucocitario y en caso de duda actuar como en donante +/-receptor -.
- Tratamiento con sueros antilinfocíticos durante > 3 días:
Valganciclovir: 900mg/24 horas vo durante 3 meses.

3.1.6.3.3.2. Varicela-Zoster

Ante un contacto cercano con un sujeto con infección por VVZ, se comprobará la serología previa del paciente. Si la serología era positiva, indica infección previa al TH y no son necesarias medidas adicionales.

Si la serología era negativa, existe alto riesgo de infección y de que sea

grave, por lo que está indicado el inicio del tratamiento antiviral (Aciclovir 800 mg 5 veces al día durante 7-10 días o Valganciclovir 1gr/8 horas durante 7-10 días) y la infusión de inmunoglobulina específica frente al VVZ, que deberá realizarse durante las primeras 96 horas tras el contacto (625 UI en dosis única por vía intramuscular).

3.1.6.3.3.3. *Pneumocystis Jirovecii*

En todos los casos, y desde que el paciente comienza con tolerancia oral se administrará Trimetoprim Sulfametosazol Forte 1comp/24 horas, 3 días a la semana durante 6 meses.

3.1.6.4. Manejo médico pos-TH inmediato

Tras finalizar el TH todos los pacientes se trasladan a la UCI. Inicialmente se mantiene al paciente conectado a ventilación mecánica controlada, pasando de forma progresiva a ventilación intermitente sincronizada y realizando la extubación cuando los parámetros espirométricos, gasométricos y radiológicos son favorables.

Se realiza una monitorización hemodinámica completa mediante el catéter de Swanz-Ganz introducido en la arteria pulmonar, obteniendo medidas del gasto cardiaco (GC) mediante termodilución y analizando los valores de las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas, así como el consumo de oxígeno.

Se monitoriza la TA de forma cruenta mediante la instalación de un catéter arterial en una vía periférica y se realiza tratamiento de la HTA cuando la tensión arterial media (TAM) era >110 mmHg con Nifedipino sublingual o Urapidilo intravenoso.

Asimismo, se inicia el tratamiento con insulina rápida intravenosa o subcutánea en todos los casos en los que se detecta hiperglucemia.

La valoración neurológica se realiza mediante la Glasgow Coma Scale (GCS), evaluando la existencia de alteraciones secundarias a trastornos de la función renal, hepática y/o metabólica.

Se inicia la nutrición parenteral total en las primeras 24 horas mediante la administración de preparados de aminoácidos esenciales al 50% (1000cc/24 horas) y dextrosa al 5% (1000cc/24 horas). En los casos de evolución tórpida de la función del injerto hepático, se utilizan soluciones pobres en aminoácidos aromáticos evitando los lípidos durante los primeros 10 días. La alimentación oral se introduce una vez que hay evidencia del tránsito gastrointestinal, habitualmente hacia el 3º-4º día postoperatorio. Durante los últimos años se ha intentado la administración de nutrición enteral de forma precoz mediante la colocación en quirófano de una sonda nasoyeyunal.

En todos los casos se monitoriza el débito y aspecto de los drenajes aspirativos colocados en la cavidad abdominal y del tubo de Kehr en los casos en los que éste se haya colocado.

Se realiza anticoagulación con heparina sódica y posteriormente con Acenocumarol en todos los enfermos con trombosis portal.

Todos los medios de monitorización se retiran tan pronto como sea posible y la situación clínica del paciente lo permita.

Durante los 3 primeros días se realizan analíticas cada 8 horas, y posteriormente cada 12-24 horas en función de la evolución de las mismas.

3.1.6.5. PROTOCOLO DE INMUNOSUPRESIÓN

Al principio de iniciar el programa de TH en nuestro servicio, el régimen de inmunosupresión (IMS) se basaba en ciclosporina (CyA) y esteroides asociados a azatioprina (AZA). Posteriormente, el protocolo evolucionó hacia la administración de tacrolimus y esteroides asociando otros inmunosupresores como el micofenolato mofetilo o los inhibidores m-TOR (sirolimus o everolimus) en los casos necesarios, sobre todo por disfunción renal o aparición de tumores *de novo*.

Actualmente sólo se emplea ciclosporina en los esquemas de IMS cuando el paciente haya tenido toxicidad asociada a la administración de tacrolimus que haya obligado a su suspensión.

La duración de la terapia con esteroides pasó de 3-12 meses cuando estaba asociada a CyA a 3-6 meses cuando estaba asociada con tacrolimus. La tendencia es a suspender su administración a los 3 meses excepto en los pacientes VHC positivo en los que se prolonga su administración hasta los 6 meses ya que se ha observado que enlentece la progresión de la fibrosis hepática.

Las dosis empleadas son las necesarias para mantener niveles terapéuticos adecuados para cada uno de los diferentes inmunosupresores utilizados:

- CyA: Niveles de 200-300 ng/ml durante 1 mes y después 100-150 ng/ml los primeros 6 meses.
- Tacrolimus: Niveles de 10-15 ng/ml durante el 1 mes y después 5-10 ng/ml.
- Esteroides: Inicialmente 2 mg/kg/día para disminuir progresivamente la dosis hasta 0,3 mg/kg/día.

- Azatioprina: 1 mg/kg/día reduciendo la dosis en caso de trombocitopenia.
- MMF o micofenolato sódico: 1-2 gr/24 horas repartidos en 2 dosis.
- Sirolimus: 4 mg dosis inicial seguida de 2 mg/24 horas durante 2-10 días, manteniendo posteriormente niveles entre 5-10 mcg/ml.
- Everolimus: 0,75-1,5 mg/24 horas repartido en 2 tomas manteniendo unos niveles entre 4-8 ng/ml.

3.1.6.6. TRATAMIENTO DEL RECHAZO

Dependiendo del grado de rechazo agudo, el tratamiento es el siguiente:

- **Grado I:** Aumento de la dosis del inhibidor de la calcineurina (ICN)
- **Grado II-III:** Metilprednisolona 1 gr/24 h en bolo durante 3 días consecutivos y posterior pauta de descenso hasta alcanzar las dosis previas del paciente ó 0,3 mg/kg/día.
- **Rechazo corticorresistente:** Tratamiento mediante anticuerpos monoclonales (ATG y OKT3 al principio y Timoglobulina y Basiliximab en la actualidad).

3.1.6.7. SEGUIMIENTO AMBULATORIO DEL REEPTOR

El seguimiento se realiza en todos los casos en la consulta, por miembros del equipo de TH del Servicio de Cirugía General y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre de Madrid.

En cada consulta ambulatoria, se evalúan los siguientes aspectos en cada uno de los pacientes:

- Estado general

- Función del injerto
- Inmunosupresión: niveles y efectos secundarios
- Complicaciones infecciosas
- Signos de recurrencia de la enfermedad de base
- Rastreo de posibles tumores *de novo*

La conducta a seguir en las alteraciones de las pruebas de función hepática ha sido comprobar los niveles de inmunosupresión, estudio de virus hepatotropos y eco-doppler del injerto hepático. En los casos de alteraciones vasculares o biliares se ha actuado como se ha considerado más conveniente en función de los hallazgos. En los casos en los que todas las pruebas iniciales fueron normales, se procedió a la realización de una biopsia hepática percutánea o transyugular en caso de alteración de la coagulación, con el paciente ingresado, actuando en cada caso como se consideró más oportuno en función de los hallazgos.

Ante la presencia de complicaciones asociadas de manejo complejo, todos los pacientes fueron remitidos a la consulta del especialista correspondiente para evaluación conjunta (nefrología, unidad de enfermedades infecciosas, medicina del aparato digestivo, hematología, etc.).

3.2. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO Y TÉCNICAS DE MEDIDA

A continuación se definen las variables recogidas para el estudio. Algunas de estas variables no fueron finalmente utilizadas en el cálculo estadístico aunque sirvieron como referencia para facilitar la ampliación de la información sobre los pacientes o bien para la creación de otra variable.

3.2.1. CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE

3.2.1.1. EDAD Y SEXO DEL DONANTE

El objetivo fundamental de este trabajo es analizar si los injertos hepáticos procedentes de donantes mayores de 80 años son apropiados para el trasplante en base a demostrar que los resultados sean similares a los obtenidos con donantes de menor edad. Existen escasas series de donantes mayores de 80 años y algunas de ellas multicéntricas con el evidente sesgo que presentan estos estudios. La controversia, aunque en menor medida, también existe con los donantes de 70 años, ya que muchos equipos de trasplante rechazan los injertos hepáticos septuagenarios. Por otro lado, las principales series que han analizado los resultados del TH con injertos hepáticos de donantes menores de 65 años han concluido que los resultados obtenidos son equiparables a los conseguidos con injertos de menor edad. Por este motivo hemos realizado la edad de corte del donante en 65 años.

Se ha contabilizado en años cumplidos del donante por el momento de la extracción del injerto, y a su vez se ha dividido en 2 grupos:

- Grupo A: TH (n= 102) con injertos hepáticos < 65 años
- Grupo B: TH (n= 51) con injertos hepáticos \leq 80 años

El sexo del donante ha sido señalado en algunos estudios como un factor de riesgo para el FPI en adultos.

3.2.1.2. PESO Y TALLA DEL DONANTE

La esteatosis es más frecuente en los donantes obesos. La obesidad se mide en base al IMC que resulta de la relación de la talla en metros con el peso en kilos [IMC= peso (Kg)/altura² (m)]. Por lo tanto, a la hora de evaluar

los injertos procedentes de donantes obesos, solemos realizar una biopsia del mismo para evaluar el grado de esteatosis de éste y el impacto que puede tener en el funcionamiento del injerto.

La clasificación en base al valor del IMC es la siguiente:

- Peso normal (IMC: 18-24.9)
- Sobrepeso (IMC: 25-29.9)
- Obesidad (IMC: 30-34,9)

3.2.1.3. CAUSAS DE ÉXITUS DEL DONANTE

Las distintas causas de éxitus del donante las hemos clasificado en los siguientes apartados en función del desencadenante.

- Desconocida
- TCE
- ACVA (isquémico o hemorrágico)
- Anoxia cerebral
- Otras (tumor cerebral, complicación de un procedimiento neuroquirúrgico, etc.)

3.2.1.4. ANTECEDENTES DEL DONANTE

En primer lugar, lo más importante es el estudio de cualquier posible enfermedad hepática subyacente, para lo que será necesario realizar una historia clínica exhaustiva con una exploración física dirigida, seguida de los exámenes de laboratorio y pruebas de imagen correspondientes. La ecografía abdominal es una prueba diagnóstica rápida, barata y de gran rendimiento diagnóstico. El TAC abdominal puede ser complementario a la ecografía en el caso de dudas diagnósticas.

Hemos valorado igualmente la existencia de un antecedente conocido de alcoholismo confirmado.

Por otro lado, dentro de los distintos antecedentes, hemos tenido en cuenta la presencia de enfermedades tan prevalentes en la población general como son la HTA, síndrome metabólico y diabetes mellitus.

3.2.1.5. ESTANCIA EN UCI

La estancia en UCI del donante ha sido contabilizada teniendo en cuenta las horas que permaneció el paciente desde su ingreso por la causa que motivó la muerte cerebral hasta que se procedió a la extracción de órganos.

3.2.1.6. SITUACIÓN HEMODINÁMICA

La situación hemodinámica del donante ha sido evaluada en función de 3 premisas cuya presencia ha sido valorada previamente a la extracción del injerto hepático:

1. Episodios de parada cardiorrespiratoria (PCR) con reanimación efectiva
2. Episodios de hipotensión marcada $TAS \leq 60$ mmHg y/o tensión arterial diastólica (TAD) ≤ 40 mmHg durante > 20 minutos)
3. Administración de fármacos vasoactivos (dopamina (DOPA) en perfusión >10 mcg/kg/ min y/o noradrenalina (NORA) en perfusión a cualquier ritmo)

Tabla 5. Parámetros analíticos normales del H. 12 de Octubre

PARÁMETRO	VALORES NORMALES
GLUCOSA (Glu)	90-110 mg/dl
CREATININA {Cr}	0,6-1,3 mg/dl
SODIO (Na)	135-149 mEq/l
POTASIO {K}	3,5-5 mEq/l
PROTEÍNAS TOTALES	6,3-8 mg/dl
ALBÚMINA	3,2-5,5 mg/dl
GOT	5-45 UI/l
GPT	5-45 UI/l
GGT	3-52 UI/l
FA	98-295 U/l
BILIRRUBINA TOTAL (Br)	0,2-1 mg/dl
ACTIVIDAD PROTROMBINA {AP}	75-125 %
TIEMPO DE CEFALINA {TTPa}	26-34 seg
FIBRINÓGENO	200-400 mg /dl
LEUCOCITOS	4000-10.300/mm ³
HEMOGLOBINA	12-17 g/dl
HEMATOCRITO	34,5-50,3 %
PLAQUETAS	140.000-250.000/mm ³

3.2.1.7. DATOS ANALÍTICOS EN EL MOMENTO DE LA EXTRACCIÓN

Se tuvo en cuenta en todos los casos los resultados de la última analítica extraída antes de la extracción del injerto.

Entre los distintos valores analizados encontramos:

- Glucosa
- Creatinina
- Iones en sangre (Na y K)
- Proteínas totales y albúmina
- Perfil hepático: GOT, GPT, GGT, FA y Br total
- Estudio de coagulación: AP, TTPa, fibrinógeno y plaquetas

3.2.1.8. CALIDAD DEL INJERTO EXTRAÍDO

En todos los casos de injertos procedentes de donantes mayores de 80 años se realizó una biopsia pre-implante del injerto para estudio histopatológico. En el caso de injertos menores de 65 años, ésta solo se realizó en función de otras características del donante y/o del aspecto macroscópico del injerto según la experiencia del cirujano encargado de realizar la extracción en cada momento.

Por otro lado, en todos los casos se realizó una biopsia “tiempo 0” tras la reperfusión del injerto hepático en el receptor para analizar las posibles lesiones de preservación.

La presencia de esteatosis en el injerto se pudo evaluar a partir de la biopsia realizada en el momento de la extracción o en la biopsia “tiempo 0” obtenida tras la reperfusión del injerto para valorar las lesiones de preservación del mismo. La esteatosis se clasificó según el examen histológico en 2 grupos: macroesteatosis y microesteatosis, y después en función del grado de afectación en: ausente, leve (<30%), moderada (30-60%) y grave (>60%).

Por otro lado, hemos clasificado la presencia de esteatosis atendiendo a su impacto en el funcionamiento del injerto hepático en:

- Ausente
- Microesteatosis
- Macroesteatosis leve
- Macroesteatosis moderada
- Macroesteatosis grave

La lesiones de preservación del injerto se clasificaron atendiendo a la presencia de neutrófilos en las interfases portal y pericentral, al número de necrosis monocelulares diseminadas y a la existencia de necrosis

hemorrágica pericentral en:

- Lesión grado 0 ó cambios mínimos
- Lesión grado I o leve
- Lesión grado II o moderada
- Lesión grado III o grave

3.2.2. CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR

3.2.2.1. EDAD Y SEXO DEL RECEPTOR

Hemos registrado la edad, sexo e IMC del receptor en el momento de la realización del TH.

3.2.2.2. INDICACIÓN DEL TH. ETIOLOGÍA DE LA HEPATOPATÍA

A cada paciente le corresponde una o varias etiologías confirmadas por los estudios diagnósticos preoperatorios que van a ser la causa de la hepatopatía que motiva la indicación del TH. Así se clasifican en:

- Cirrosis enólica
- Cirrosis VHC
- Cirrosis VHB
- Hepatocarcinoma. Se ha considerado esta etiología después del examen de la pieza de hepatectomía.
- Otras indicaciones: cirrosis criptogénica, hemocromatosis, ductopenia idiopática del adulto, CBP, cirrosis biliar secundaria (CBS), CEP, enfermedad de Wilson, autoinmune, amiloidosis, hemangiomatosis múltiple, poliquistosis hepática, enfermedad de Caroli, atresia de vías biliares extrahepáticas tras fracaso de intervención de Kasai, déficit de alfa-1-antitripsina, etc.

3.2.2.3. ESTADO FUNCIONAL SEGÚN CLASIFICACIÓN CHILD-PUGH

La clasificación de Child-Pugh refleja el grado de disfunción hepática de cada paciente a partir de parámetros clínicos y de laboratorio, a los que se les asigna una puntuación numérica. Según la puntuación final, los pacientes se van a clasificar en 3 grupos:

- A: 5-6 puntos
- B: 7-9 puntos
- C: 10-15 puntos

Tabla 6. Sistema de puntuación de Child-Pugh

PARÁMETROS	1 Punto	2 Puntos	3 Puntos
Encefalopatía	No	Estadio I o II	Estadio III o IV
Ascitis	Ausente	Leve (control con diuréticos)	Moderada (a pesar de diuréticos)
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albúmina (g/l)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo protrombina (prolong. segundos)	<4	4-6	>6
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3

3.2.2.4. ESTADIO FUNCIONAL MELD

La clasificación de la United Network for Organ Sharing (UNOS), la organización que gestiona la donación y asignación de órganos en USA, estableció, desde 2002, el índice de MELD como modelo de graduación de la función hepática en lista de espera en aras de priorizar a los receptores. Este mismo modelo fue modificado por la clínica Mayo, añadiendo el Na para una mejor discriminación de la función renal.

En este estudio hemos empleado la modificación de la Clínica Mayo. Por otro lado, el D-MELD ha sido calculado en base al producto del MELD obtenido en cada caso por la edad del donante utilizado, y posteriormente se han establecido rangos en base a los diferentes resultados publicados en la literatura.

3.2.2.5. ESTATUS UNOS

Hemos tenido en cuenta el estado en que se encontraba el receptor en el momento del trasplante. Para ello hemos utilizado la clasificación de la UNOS, que gestiona la donación y asignación de órganos para trasplante en USA y que clasifica a los individuos según su situación funcional. Hemos unificado los estatus III y IV para facilitar el estudio estadístico.

Tabla 7. Clasificación de la UNOS según el estatus funcional del paciente

ESTATUS	DEFINICIÓN
ESTATUS I	Permanece en su domicilio
ESTATUS II	Paciente ingresado en el hospital
ESTATUS III	Paciente ingresado en la UCI
ESTATUS IV	III+ soporte respiratorio

3.2.2.6. DETERMINACIONES DE LABORATORIO PRE-TH

A todos los receptores se les extrajo en el momento del ingreso previo al trasplante una muestra de sangre y secreciones para determinar una serie de variables analíticas según el siguiente protocolo:

- Hemograma y bioquímica completa
- Estudio de coagulación

- Hemocultivos
- Urocultivo
- Exudado nasofaríngeo
- Estudio serológico completo
- Pruebas cruzadas

Esta analítica ha sido la que hemos tenido en cuenta a la hora de valorar el estado analítico del paciente previo al trasplante.

3.2.2.7. ANTECEDENTES DEL RECEPTOR

A la hora de analizar los antecedentes del receptor hemos tenido en cuenta la presencia/ausencia de los que nos han parecido más relevantes y que podían influir de algún modo en el resultado del trasplante, ya fuese por su prevalencia en la población general o por su magnitud.

Los antecedentes analizados han sido aquellos que habían precisado valoración por el especialista en algún momento:

- Cardiológicos: presencia o no de enfermedad cardiovascular
- Respiratorios: presencia o no de enfermedad respiratoria
- Neurológicos: presencia o no de enfermedad neurológica
- Urológicos: presencia o no de enfermedad urológica
- Digestivos: presencia o no de enfermedad digestiva excluyendo las desencadenadas por la situación de insuficiencia hepática.
- Nefrológicos: presencia o no de enfermedad renal
- HTA: presencia o no de HTA conocida
- DM: presencia o no de DM conocida
- Intervenciones quirúrgicas previas en el compartimento

supramesocólico: antecedente de intervención quirúrgica sobre el aparato digestivo a este nivel

- Derivación portosistémica: antecedente de esta intervención quirúrgica o percutánea (TIPS)

3.2.3. CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO (TH)

3.2.3.1 TIEMPOS DE ISQUEMIA FRÍA Y CALIENTE

A la hora de calcular el **tiempo de isquemia fría** se tuvieron en cuenta los minutos transcurridos desde que se inició la perfusión del injerto hepático con la solución de preservación después de realizar el clampaje aórtico, hasta que se colocó el injerto en el campo quirúrgico del receptor para comenzar a realizar las anastomosis vasculares correspondientes. Es el tiempo durante el cual el injerto está sumergido en la solución de preservación a 4°C.

El **tiempo de isquemia caliente** se define como los minutos transcurridos desde que finaliza el tiempo de isquemia fría, hasta que se procede al desclampaje portal en el receptor con la consiguiente reperfusión del injerto hepático con sangre del receptor. Así, es el tiempo que se tarda en realizar las anastomosis suprahepática y portal antes de la reperfusión del injerto.

3.2.3.2. REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES DURANTE EL TH

A la hora de revisar los requerimientos transfusionales durante el TH hemos tenido en cuenta tanto las unidades de concentrado de hematíes como las bolsas de plasma fresco congelado y de plaquetas.

El registro lo hemos hecho en unidades transfundidas durante el procedimiento, teniendo en cuenta los siguientes volúmenes:

- Concentrados de hematíes: 1 unidad= 400 cc
- Plasma fresco congelado: 1 unidad= 200 cc
- Plaquetas: 1 unidad= 40 cc

3.2.3.3. RECONSTRUCCIÓN DE LA VÍA BILIAR

En cuanto a los aspectos técnicos del trasplante, la técnica de implante ha sido igual en todos los casos con preservación de vena cava y realizando las anastomosis vasculares según la técnica habitual con escasas variaciones.

-Anastomosis cava-cava: 2 suturas continuas T-T, de polipropileno 4/0.

-Anastomosis porto-portal: 2 suturas continuas T-T, de polipropileno 6-7/0

-Anastomosis arterial: suturas de puntos entrecortados T-T, de 7/0, a diferentes niveles. La más frecuente entre la bifurcación de la arteria hepática propia y arteria gastroduodenal del donante con la bifurcación de la arteria hepática común y arteria gastroduodenal del receptor.

La reconstrucción de la vía biliar ha sido lo que más ha variado, y por eso ha sido el parámetro que hemos analizado por su eventual incidencia sobre los resultados. Las técnicas de reconstrucción realizadas han sido las siguientes:

- Colédoco-coledocostomía sin tubo de Kehr. Sutura discontinua de maxon 5-6/0.
- Colédoco-coledocostomía con tubo de Kehr. Sutura discontinua maxon 5-6/0.
- Hepático-yeyunostomía en Y-Roux. Sutura discontinua de maxon 5/0.

3.2.4. MANEJO Y EVOLUCIÓN DEL RECEPTOR POST-TRASPLANTE

3.2.4.1. EXITUS INTRAOPERATORIO Y FALLO PRIMARIO DEL INJERTO

Hemos considerado como éxitus intraoperatorio el fallecimiento del paciente tras maniobras de RCP no satisfactorias antes de que terminase la intervención quirúrgica.

La evolución del injerto post-TH la hemos clasificado en 3 categorías:

- Recuperación normal de la función
- Disfunción del injerto
- Fallo primario del injerto (FPI)

El FPI se definió como la ausencia de funcionamiento del injerto hepático de forma precoz, manifestándose con signos de insuficiencia hepática aguda grave: hipoglucemia grave, coagulopatía persistente, encefalopatía hepática III-IV, insuficiencia renal aguda, acidosis metabólica grave, inestabilidad cardiovascular y enzimas hepáticas marcadamente alteradas.

La disfunción del injerto se definió como el retraso en la recuperación funcional del injerto con alteración persistente de las enzimas hepáticas y coagulopatía, en ausencia de las manifestaciones clínicas descritas en el FPI, durante al menos los primeros días del TH.

3.2.4.2. RÉGIMEN DE INMUNOSUPRESIÓN

A la hora de valorar los esquemas de inmunosupresión utilizados, debido a que inicialmente todos se basaron en una doble terapia con un inhibidor de la calcineurina (INC: ciclosporina o tacrolimus) y esteroides, sólo hemos tenido en cuenta qué tipo de INC fue el empleado independientemente de si hubo cambios posteriores o asociación de otros

fármacos. Asimismo hemos valorado la frecuencia de la asociación de tacrolimus con micofenolato mofetilo.

3.2.4.3. SEGUIMIENTO ANALÍTICO POS-TH

Hemos analizado los parámetros analíticos que hacen referencia al funcionamiento del injerto 1, 3, 7 y 30 días después del TH:

- GOT
- GPT
- GGT
- FA
- Albúmina
- Bilirrubina total
- Actividad de protrombina

3.2.4.4. ESTANCIA HOSPITALARIA POS-TH

Hemos registrado la estancia hospitalaria global del paciente y los periodos parciales de estancia en la UCI y en la planta de hospitalización.

La estancia en UCI se contabiliza desde el momento en que el paciente ingresa procedente de quirófano hasta que es dado de alta por primera vez a la planta de hospitalización.

La estancia en planta se contabiliza desde que el paciente es dado de alta de la UCI hasta que es dado de alta por primera vez del hospital.

3.2.4.5. COMPLICACIONES POS-TRASPLANTE

3.2.4.5.1. Inmunológicas: Rechazo

3.2.4.5.1.1. Rechazo Agudo

Ante toda sospecha clínica o analítica de rechazo, se realiza una biopsia hepática, habitualmente por vía percutánea, pudiendo realizarse por vía transyugular o a cielo abierto en función de distintas situaciones clínicas. Posteriormente, la biopsia del injerto es analizada por los patólogos del equipo de trasplante.

Criterios histológicos o triada diagnóstica del rechazo agudo:

- Infiltrado inflamatorio portal mixto
- Lesiones ductales
- Endotelitis

El rechazo agudo se clasifica en tres grados según los hallazgos histopatológicos y su intensidad (criterios de Banff).

Las variables que hemos estudiado en nuestra serie de pacientes, con respecto al rechazo agudo, fueron las siguientes:

-Presencia o ausencia de rechazo agudo en algún momento de la evolución

-Grado del rechazo y número de los mismos

-Rechazo agudo corticorresistente y tratamiento del mismo:

*Asociación de otros fármacos

*Aumento de dosis o cambio de inmunosupresor

-Rechazo tardío: aparición después de 6 meses desde la realización del TH

Tabla 8. Grados de rechazo agudo (criterios de Banff)

GRADO DE RECHAZO	CARACTERÍSTICAS
Compatible	Infiltrado portal con lesión de menos del 50% de los
Grado 1	Infiltrado portal con lesión de menos del 50% de los
Grado 2	Infiltrado portal con lesión de más del 50% de los ductos
Grado 3	Cualquiera de los anteriores con presencia de

3.2.4.5.1.2. Rechazo crónico o ductopénico

El rechazo crónico o ductopénico se define según criterios clínicos e histopatológicos como una disfunción progresiva del injerto hepático con elevación importante de las transaminasas y la bilirrubina, que no responde al tratamiento inmunosupresor y tras descartar otras causas que lo justifiquen mediante estudio histopatológico (hepatitis crónica activa, toxicidad por fármacos, trombosis de arteria hepática, recurrencia de la enfermedad de base).

El diagnóstico de rechazo ductopénico se basa en los hallazgos histológicos de endarteritis obliterativa (hiperplasia miointimal y esclerosis subendotelial) con o sin macrófagos espumosos, asociado a desaparición de los conductos biliares interlobulares (ductopenia) por necrosis segmentaria del epitelio biliar y escasos infiltrados portales mononucleares.

Esta isquemia crónica por obliteración vascular produce atrofia hepatocitaria centrolobulillar que progresa más tarde a fibrosis en puentes con gran extensión a los tractos portales.

En este estudio hemos considerado la presencia de rechazo crónico cuando había confirmación histológica.

3.2.4.5.2. Complicaciones quirúrgicas

Hemos considerado como complicaciones quirúrgicas todas aquellas derivadas de la técnica quirúrgica empleada, independientemente de que hayan requerido tratamiento quirúrgico o no. Al igual que con las complicaciones médicas hemos referido su presencia o no y en el caso de estar presentes de qué tipo se trataban. A diferencia de las complicaciones médicas, hemos tenido en cuenta su presencia durante todo el seguimiento.

Entre las complicaciones quirúrgicas que hemos estudiado, registramos las siguientes:

- Complicaciones vasculares
- Complicaciones biliares
- Hemoperitoneo
- Perforación de víscera hueca
- Obstrucción intestinal
- Otras

Asimismo hemos reflejado qué pacientes han requerido una reintervención quirúrgica y cuál ha sido el motivo que la ha desencadenado.

3.2.4.5.3. Complicaciones médicas

A la hora de evaluar la presencia de complicaciones médicas asociadas al TH hemos valorado aquellas que han acontecido durante el postoperatorio hasta el día del primer alta hospitalaria, no teniendo en cuenta aquellas ocurridas posteriormente durante el seguimiento.

Hemos registrado la frecuencia de complicaciones estudiadas, entre ellas las infecciones y el tipo de éstas.

Por otro lado, sólo hemos tenido en cuenta aquellas complicaciones que hayan requerido tratamiento específico por otros especialistas.

- **Complicaciones infecciosas** (bacterianas, víricas, fúngicas). Solo se ha tenido en cuenta cuando los estudios microbiológicos han sido positivos, cuando existía una clínica evidente o cuando acontecieron ambos
- **Complicaciones respiratorias** (insuficiencia respiratoria, neumonía, broncoespasmo, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), derrame pleural, etc.).
- **Complicaciones cardiovasculares** (arritmias, infarto de miocardio)
- **Complicaciones digestivas** (hemorragia digestiva, obstrucción intestinal, perforación de víscera hueca, etc.).
- **Complicaciones neurológicas** (encefalopatía, paresias, convulsiones, ACVA, etc.).
- **Complicaciones renales** (FRA *de novo*, alteraciones iónicas, alteraciones del equilibrio ácido-base, etc.).
- **Complicaciones metabólicas** (hiperglucemias resistentes al tratamiento habitual, otras alteraciones metabólicas). No se ha considerado como complicación metabólica la presencia de DM esteroidea con buena respuesta al tratamiento correspondiente.
- **Complicaciones psiquiátricas** (psicosis, alucinaciones, agitación, etc.).

3.2.4.5.4. Tumores *de novo*

Hemos analizado la presencia de tumores *de novo* con diagnóstico histopatológico en cualquier momento del seguimiento del paciente y asimismo hemos señalado el tipo de tumor de que se trataba.

3.2.4.5.5. Recidiva del virus de la hepatitis C sobre el injerto

En este apartado hemos analizado la presencia histológica de recidiva del VHC en los pacientes con serología positiva en el momento del trasplante, para lo que hemos considerado las siguientes variables al respecto:

- Presencia o ausencia de recidiva del VHC confirmada histológicamente
- Fecha del diagnóstico histológico de la recidiva
- Recidiva viral grave (F3 ó F4)
- Hepatitis colestásica fibrosante
- Carga viral de VHC en el momento del trasplante
- Genotipo viral

3.2.4.5.6. Retrasplante hepático

Hemos analizado la incidencia de retrasplante, sus causas y el tiempo transcurrido desde el trasplante.

- FPI
- Rechazo crónico
- Sepsis
- Patología biliar
- Trombosis arterial
- Recidiva viral
- Disfunción crónica
- Presencia de neoplasia no conocida en el donante
- Infección viral *de novo*

3.2.4.5.7. Mortalidad: Causas

Se analizan las causas de mortalidad y el periodo de fallecimiento después del trasplante hepático

3.2.4.6. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE E INJERTO

Para llevar a cabo el análisis de la supervivencia, tanto del receptor como del injerto, hemos tenido en cuenta las siguientes premisas:

- Fin de seguimiento del paciente:
 - Fin del estudio
 - Éxito
 - Pérdida de seguimiento
- Fin del seguimiento del injerto
 - Fin del estudio
 - Éxito
 - Pérdida de seguimiento
 - Retrasplante

El cálculo se ha realizado en meses desde el día del TH hasta el día en el que ha ocurrido alguno de los sucesos expuestos.

Asimismo, en los casos de éxito del paciente hemos anotado las causas que lo han desencadenado:

- Infección
- Cáncer
- Complicaciones médicas
- FPI
- Rechazo crónico
- Exitus intraoperatorio

3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.3.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se estudió la normalidad de las variables cuantitativas con el test de Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste a la distribución normal. Cuando el test de bondad de ajuste daba una distribución normal se expresaron estas variables con la media y la desviación típica, y cuando la distribución de la variable no era la normal se utilizó la mediana y el rango intercuartílico.

Para describir las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas (n) y frecuencias relativas (%).

3.3.2. CÁLCULO DE LA SUPERVIVENCIA ACTUARIAL

La supervivencia se calculó siguiendo los siguientes criterios:

- La curva de supervivencia global del injerto desde el momento del trasplante hasta el fallecimiento o el retrasplante (evento final), es decir los datos se observaron como completos (no censurados) si el paciente falleció o se retrasplantó por cualquier causa en el seguimiento.
- La curva de supervivencia global del paciente desde el momento del TH hasta el fallecimiento (evento final), es decir los datos se observaron como completos (no censurados) si el paciente falleció por cualquier causa durante el seguimiento.
- Se describió el tiempo hasta el evento desarrollando las curvas de supervivencia mediante el método actuarial y se obtuvo la función de probabilidad de supervivencia. Se presentaron las probabilidades de supervivencia sucedida a 1 año, 3 años y 5 años.

- Se realizaron tablas de supervivencia estratificadas valorando la relación entre distintas características o factores de cada caso y el tiempo hasta el evento, estimándose las curvas de supervivencia mediante el método actuarial de Kaplan-Meier presentando la probabilidad de supervivencia a 1 año, 3 años y 5 años. La diferencia entre las distribuciones de supervivencia que aportan cada uno de los grupos se valoraron mediante la prueba de Log Rank (Mantel-Cox). Cuando se realizaron comparaciones de más de dos distribuciones se realizaron comparaciones múltiples con el valor de P corregido. Se acompañaron los resultados mediante curvas de supervivencia.

3.3.3. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Para estudiar la relación entre variables cualitativas se empleó el test del chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher en el caso de que más de un 25% de los casos esperados fueran menores de 5. En el caso de variables ordinales se contrastó la hipótesis de tendencia ordinal de proporciones.

Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas por cada una de las variables independientes mediante el test de la *t de student*, en comparaciones de una variable con dos categorías, y el análisis de la varianza, ANOVA, cuando tenía más de dos categorías. En caso de incumplir la normalidad, se utilizaron test no-paramétricos.

Se realizó un estudio de correlaciones en variables cuantitativas mediante el coeficiente de correlación de Pearson, siempre que siguieran una distribución normal. En caso de no seguir dicha distribución, se calculó el coeficiente de correlación de Spearman.

Una $P < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa.

3.3.4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para identificar posibles factores predictores de fallecimiento del paciente o pérdida del injerto se realizó un análisis multivariante de regresión de Cox en base a la supervivencia del paciente o del injerto en los que se incluyeron las variables estadísticamente significativas del análisis univariante y aquellas con relevancia clínica. Todos los modelos se ajustaron por la variable de interés *>80 años* frente a la variable *<65 años*

La magnitud del efecto fue medida mediante el *hazard ratio*, aportando su intervalo de confianza del 95%. Una $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativa.

4. RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS COMPARATIVO UNIVARIANTE ENTRE EL GRUPO B (CASOS) Y EL GRUPO A (CONTROL)

4.1.1. MUESTRA Y GRUPOS DE ESTUDIO

La muestra de estudio se compone de 153 pacientes trasplantados. El Grupo de casos o de estudio (Grupo B) se compone de 51 pacientes trasplantados con injertos hepáticos procedentes de donantes ≥ 80 años, mientras que el Grupo A o de controles se compone de 102 pacientes trasplantados con injertos procedentes de donantes < 65 años. La relación entre el Grupo A y el Grupo B es de 1:2. Los controles se seleccionaron teniendo en cuenta los pacientes adultos trasplantados anterior y posterior a los pacientes de estudio o de casos.

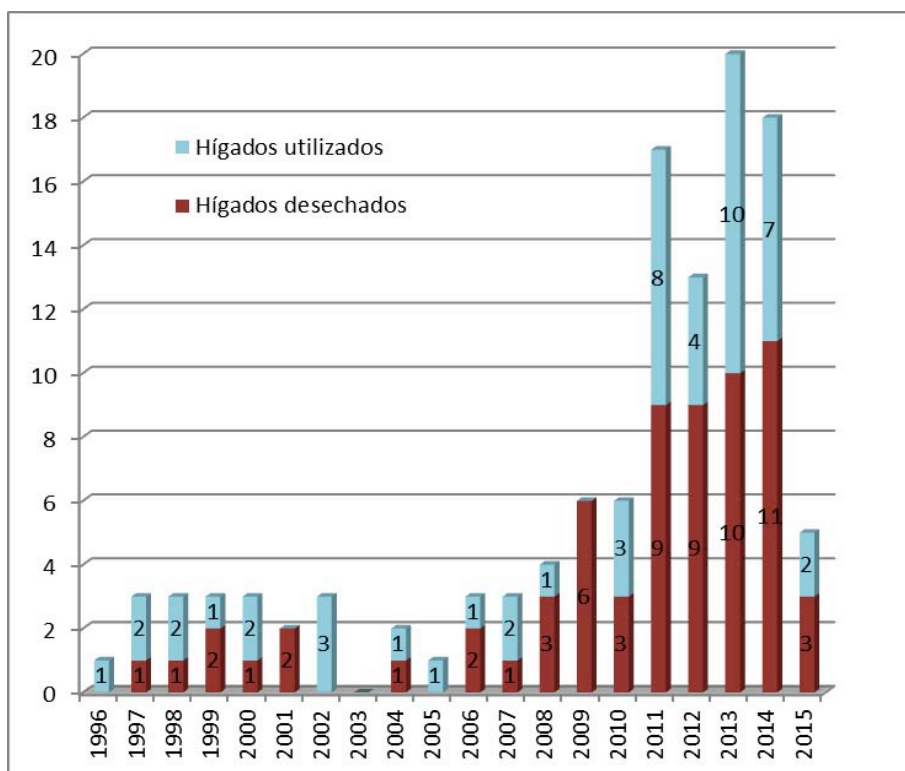


Figura 13. Injertos hepáticos octogenarios aceptados y rechazados.
Periodo: Noviembre,1996-Marzo,2015

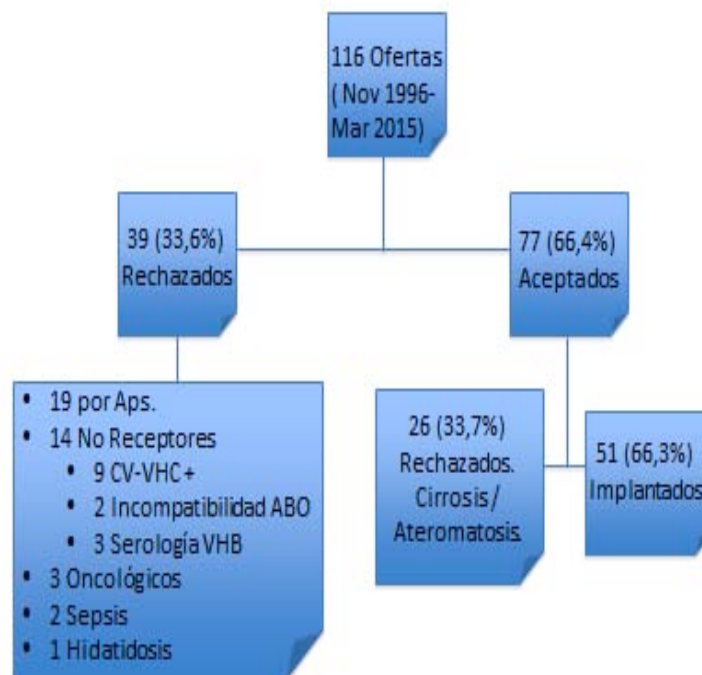


Figura 14. Ofertas de injertos hepáticos octogenarios. Causas de desestimación del injerto para trasplante

4.1.2 CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE

4.1.2.1. EDAD, SEXO E IMC DE LOS DONANTES

Al realizar un análisis comparativo observamos que la edad de los donantes del grupo B es significativamente mayor que los del Grupo A, hecho lógico ya que es la variable que se ha fijado en este estudio. Con respecto al sexo, hubo mayor número de varones en el grupo de donantes más jóvenes y, al contrario, mayor número de mujeres en el grupo de donantes octogenarios, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($P= 0,000$). El IMC fue algo mayor entre los donantes octogenarios, pero sin alcanzar diferencia significativa al comparar ambos grupos.

Tabla 9. Edad, sexo e IMC de los donantes

	GRUPO A	GRUPO B	P
Edad (años)	46,9 ± 15,0	83,5 ± 2,8	0,000
Sexo (H/M)	62/40	13/38	0,000
IMC	26,9 ± 4,5	27,2 ± 5,4	0,674
-IMC>30	26 (25,7%)	15 (29,4%)	0,806

4.1.2.2. CAUSAS DE ÉXITOS DE LOS DONANTES

Las causas más frecuentes de éxitus fueron el ACVA y el TCE, presentándose esta causa última con igual frecuencia en ambos grupos, mientras que el ACVA fue significativamente más frecuente en el Grupo B de donantes octogenarios. La anoxia fue la 3ª causa de éxitus, aunque solo se presentó entre los donantes del Grupo A. Al realizar el estudio comparativo apreciamos una diferencia estadísticamente significativa (P= 0,006)

Tabla 10. Causas de fallecimiento de los donantes

	GRUPO A	GRUPO B	P
CAUSAS DE EXITUS			0,006
-ACVA	64 (62,7%)	39 (76,5%)	
-TCE	24 (23,5%)	12 (23,5%)	
-Anoxia	11 (10,8%)	0	
-Otras	3 (3,0%)	0	

4.1.2.3. ANTECEDENTES DE LOS DONANTES

La ingesta etílica fue significativamente más frecuente (P= 0,021) entre los donantes <65 años, mientras que la HTA estuvo presente con una incidencia significativamente mayor en el Grupo B (P= 0,000). La frecuencia de sobrepeso fue mayor entre los donantes

octogenarios, aunque al compararlos con los donantes < 65 años, la diferencia no fue significativa. En cuanto a la incidencia de diabetes entre ambos grupos de donantes tampoco hubo diferencias significativas.

El síndrome metabólico fue también más frecuente en los donantes octogenarios alcanzando una diferencia casi significativa ($P= 0,055$) al compararlos con los donantes < 65 años.

Tabla 11. Antecedentes médicos de los donantes

	GRUPO A	GRUPO B	P
Alcoholismo	14 (13,70%)	1 (2%)	0,021
HTA	31 (30,40%)	32 (62,70%)	0,000
DM	13 (12,70%)	6 (11,80%)	0,862
Obesidad			
- Normal	36 (35,60%)	15 (29,40%)	
- Sobrepeso	39 (38,70%)	21 (41,20%)	0,734
- Obesidad	26 (25,70%)	15 (29,40%)	
Sind. Metabólico			0,055
0	53 (52%)	17 (33,30%)	
1	34 (33,30%)	18 (35,30%)	
2	11 (10,80%)	13 (25,50%)	
3	4 (3,90%)	3 (5,90%)	

4.1.2.4. ESTANCIA EN UCI Y HEMODINAMICA DE DONANTES

La media de la estancia en UCI de los donantes <65 años fue 18 horas más que la de los donantes octogenarios, alcanzando una diferencia estadísticamente significativa ($P= 0,007$) cuando se comparan ambos grupos. Asimismo, la parada cardio-respiratoria se presentó con una frecuencia significativamente mayor ($P= 0,000$) entre los donantes <65 años.

La frecuencia con la que se presentaron los episodios de hipotensión arterial (TA <90 mmHg) fue similar en ambos grupos.

La frecuencia con la que se utilizaron los fármacos vasoactivos para mantener la hemodinamia del donante fue mayor entre los donantes <65 años, aunque sin diferencia significativa.

La noradrenalina se utilizó con mayor frecuencia entre los donantes <65 años, aunque sin diferencia significativa al compararla con la de los donantes octogenarios. Sin embargo, la dosis media de noradrenalina utilizada en los donantes <65 años si fue significativamente más alta (P= 0,003) que la utilizada en los donantes octogenarios.

La frecuencia y dosis de dopamina fueron también mayores entre los donantes <65 años, aunque al compararlas con las de los donantes octogenarios las diferencias no fueron significativas.

Tabla 12. Estancia en UCI y hemodinámica de los donantes

	GRUPO A	GRUPO B	P
Estancia UCI (horas)	67,6 ± 79,6	49,9 ± 47	0,007
Parada C-R	26 (25,50%)	1 (2%)	0,000
TAS <90mmHg	28 (27%)	15 (29,4%)	0,676
Fármacos vasoactivos	78 (76,5%)	33 (64,7%)	0,124
-Noradrenalina (NA)	17 (16,70%)	5 (9,80%)	0,254
*Dosis NA	0,54 ± 0,69	0,22 ± 0,33	0,003
-Dopamina (DA)	65 (63,70%)	31 (60,80%)	0,723
*Dosis DA	10,09 ± 7,12	6,00 ± 3,65	0,173

4.1.2.5. TIPO, INCIDENCIA Y GRADO DE ESTEATOSIS DE LOS DONANTES

La incidencia de microesteatosis fue algo mayor entre los donantes <65 años, aunque sin diferencia significativa con respecto a los donantes octogenarios. Por otro lado, la macroesteatosis fue también más frecuente entre los donantes <65 años, sobre todo a expensas de la de grado leve (<30%) y la presencia del grado moderado en 6 casos frente a ninguno entre los donantes octogenarios.

Tabla 13. Tipo, incidencia y grado de esteatosis

	GRUPO A	GRUPO B	P
TIPO DE ESTEATOSIS			
Microesteatosis	26 (25,5%)	11(21,5%)	0,593
Macroesteatosis	53 (52,0%)	19 (37,3%)	0,086
-Leve (<30%)	45 (44,1%)	19 (37,3%)	0,296
-Moderada (30-60%)	6 (5,88%)	0(0%)	0,077
-Grave (>60%)	2 (1,96%)	0(0%)	

4.1.2.6. INCIDENCIA Y GRADO DE LESIÓN DE ISQUEMIA-REPERFUSIÓN

La lesión de preservación del injerto fue más frecuente en el grupo de donantes <65 años, sobre todo a expensas del grado leve y menos del grado moderado de lesión de isquemia-preservación, pero al realizar el análisis comparativo entre ambos grupos no observamos diferencia significativa.

Tabla 14. Lesión de isquemia-preservación

	GRUPO 1	GRUPO 2	P
LESIÓN DE PRESERVACIÓN			0,149
-Ausencia	27 (26,5%)	21 (41,2%)	
-Leve	39 (38,2%)	14 (27,5%)	
-Moderada	30 (29,4%)	13 (25,5%)	
-Grave	6 (5,9%)	3 (5,8%)	

4.1.2.7. DATOS DE LABORATORIO DE LOS DONANTES

Desde el punto de vista analítico, se observaron diferencias significativas en cuanto a los valores medios de creatinina más altos en donantes <65 años ($P= 0,004$), Na más alto también en donantes <65 años ($P= 0,001$), bilirrubina total ($P= 0,049$) con valor medio más alto en donantes octogenarios, y valores medios de GOT ($P= 0,000$), GPT ($P= 0,000$), cefalina (0,049) y fibrinógeno (0,013) significativamente más altos en donantes <65 años. Como se puede observar en la tabla, las diferencias en los valores de dichas variables no representan apenas significación clínica.

Los valores medios de proteínas totales y albúmina fueron menores entre los donantes <65 años, aunque sin diferencias significativas frente a los donantes octogenarios.

Tabla 15. Datos de laboratorio de los donantes

	GRUPO A	GRUPO B	P
Glucemia (mg/dl)	162 ± 63	176 ± 84	0,958
Creatinina (mg/dl)	0,99 ± 0,54	0,81 ± 0,33	0,004
Sodio (mEq/l)	147 ± 10	143 ± 5	0,001
Potasio (mEq/l)	3,9 ± 0,7	4,5 ± 5,8	0,056
Bilirrubina (mg/dl)	0,77 ± 0,74	1,05 ± 1,25	0,049
GOT (UI/l)	63 ± 76	30 ± 19	0,000
GPT (UI/l)	55 ± 69	22 ± 18	0,000
GGT (UI/l)	54 ± 61	38 ± 44	0,058
FA (UI/l)	87 ± 58	93 ± 66	0,376
Act. Protrombina (%)	81 ± 21	77 ± 23	0,468
TTPA (seg)	33 ± 18	30 ± 7	0,049
Fibrinógeno (mg/dl)	477 ± 247	455 ± 184	0,013
Plaquetas (x10³)	246 ± 367	177 ± 65	0,110
Prot. Totales ((g/dl)	5,6 ± 1,1	6,1 ± 0,9	0,380
Albúmina (g/dl)	2,8 ± 0,7	3,5 ± 0,7	0,283

4.1.2.8. TIEMPOS DE ISQUEMIA FRÍA Y CALIENTE

Tanto la media de los tiempos de isquemia fría como la de los tiempos de isquemia caliente fueron más alargados en el Grupo A de donantes <65 años, aunque la diferencia no fue significativa al compararlos con los donantes octogenarios.

Tabla16. Tiempos de isquemia fría y caliente

	GRUPO A	GRUPO B	P
ISQ. FRÍA (horas)	6,7 ± 3	7,9 ± 2,2	0,091
ISQ. CALIENTE (minutos)	65 ± 15	59 ± 12	0,173

4.1.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES

4.1.3.1. EDAD, SEXO, IMC DE LOS RECEPTORES

La edad de los receptores de donantes <65 años fue significativamente inferior ($P= 0,044$) que la de los receptores de donantes >80 años ($52,6 \pm 11,5$ y $58,0 \pm 8,7$ años, respectivamente). Asimismo, el número de varones fue proporcionalmente más alto en el grupo de receptores de donantes octogenarios. Por otro lado, el IMC fue igual en ambos grupos de receptores.

Tabla 17. Edad, sexo e IMC de los receptores

	GRUPO A	GRUPO B	P
Edad (años)	52,6 \pm 11,5	58,0 \pm 8,7	0,044
Sexo (H/M)	71/31	42/9	0,091
IMC	27,3 \pm 4,0	27,3 \pm 4,7	0,401

4.1.3.2. INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPÁTICO. ETIOLOGÍAS

Las indicaciones de trasplante más frecuentes fueron la cirrosis etílica, el hepatocarcinoma, la cirrosis por virus de la hepatitis C o por hepatitis B, de forma aislada o en diferentes combinaciones. Todas estas indicaciones, que suponen una recidiva más frecuente en el receptor, presentaron una mayor frecuencia entre los receptores de donantes octogenarios, aunque la diferencia no fue significativa al hacer la comparación con los receptores de donantes <65 años.

Al considerar otras indicaciones de trasplante más raras, éstas fueron más frecuentes entre los receptores de injertos <65 años, aunque sin diferencia significativa al realizar la comparación entre los grupos.

Tabla 18. Indicaciones de trasplante hepático. Etiologías

	GRUPO A	GRUPO B	P
VHC	7 (6,9%)	2 (3,9%)	0,466
VHC+CHC	5 (4,9%)	4 (7,9%)	0,466
OH	29 (28,4%)	14 (27,5%)	0,899
OH+CHC	13 (12,7%)	9 (17,6%)	0,415
VHB	9 (8,8%)	5 (9,8%)	0,843
VHB+CHC	2 (2%)	4 (7,8%)	0,077
VHC+OH	4 (3,9%)	1 (2%)	0,520
VHC+VHB+OH	0 (0%)	1 (2%)	0,156
VHB+OH	1 (1%)	0 (0%)	0,478
VHB+OH+CHC	0 (0%)	1 (2%)	0,156
Otras	29 (28,4%)	9 (17,6%)	0,146
-Criptogénica	6 (18,2%)	3 (33,3%)	
-CEP	4 (12,1%)	0 (0%)	
-Ductopenia idiopática	1 (3%)	0 (0%)	
-CBP	5 (15,2%)	1 (11,1%)	
-Wilson	5 (15,2%)	1 (11,1%)	
-Autoinmune	3 (9,1%)	1 (11,1%)	
-Budd- Chiari	1 (3%)	0 (0%)	
-CBS	1 (3%)	1 (11,1%)	
-Amiloidosis	0 (0%)	2 (22,2%)	
-VHD	4 (12,1%)	0 (0%)	
-CES	1 (3%)	0 (0%)	
-Poliquistosis	1 (3%)	0 (0%)	
-Hemangiomatosis	1 (3%)	0 (0%)	
-HTP sin cirrosis	2 (6,1%)	0 (0%)	
-AVBEH	1 (3%)	0 (0%)	
-Déficit a1-antitripsina	1 (3%)	0 (0%)	
-Sarcoidosis	1 (3%)	0 (0%)	
Otras + CHC	3 (2,9%)	1 (2%)	0,72
-Criptogénica	2 (66,7%)	1 (100%)	
-CEP	1 (33,3%)	0 (0%)	

Tabla 19. Indicaciones fundamentales de trasplante hepático

	GRUPO A	GRUPO B	P
CHC	24 (23,5%)	18 (35,3%)	0,124
VHC	16 (15,7%)	10 (19,6%)	0,543
OH	47 (46,1%)	29 (56,9%)	0,209
VHB	9 (8,8%)	5 (9,8%)	0,843

Si consideramos las 4 etiologías más importantes y posible objeto de recidiva (hepatocarcinoma, cirrosis por VHC o VHB y cirrosis etílica), observamos que fueron más frecuentes entre los receptores de donantes octogenarios, aunque no se alcanzó una diferencia significativa cuando se desglosaron.

4.1.3.3. CLASIFICACIÓN FUNCIONAL: CHILD-PUGH, MELD y “UNOS”

En cuanto a la distribución por grados del Child-Pugh no hubo diferencias significativas al realizar la comparación entre los grupos, aunque se observa una mayor frecuencia de casos grado C en los receptores de injertos <65 años. Los valores de MELD y D-MELD y frecuencia de estatus UNOS (paciente en casa, en el hospital o en la UCI) fueron similares en ambos grupos.

Tabla 20. Clasificación funcional: Child-Pugh, MELD y estatus UNOS

	GRUPO A	GRUPO B	P
Child-Pugh			0,319
-A	19 (18,7%)	13 (25,5%)	
-B	40 (39,2%)	24 (47,0%)	
-C	43 (42,1%)	14 (27,5%)	
MELD	14,9 ± 5,5	14,5 ± 6,5	0,572
D-MELD	706 ± 400	1205 ± 526	0,225
UNOS estatus			0,162
-Casa	91 (89,2%)	50 (98,1%)	
-Hospital	9 (8,8%)	1 (1,9%)	
-UCI	2 (2%)	0 (0%)	

4.1.3.4. DATOS DE LABORATORIO DEL RECEPTOR PRE-TH

Los valores de hemoglobina, recuento de leucocitos y plaquetas, valores de transaminasas, FA, actividad de protrombina, albúmina y creatinina fueron similares en ambos grupos. El único parámetro significativamente más elevado entre los receptores de injertos octogenarios fue la glucemia (115 ± 47 en <65 años frente a 143 ± 80 mg/dL en ≥80 años; P=0,000).

Tabla 21. Datos de laboratorio pre-TH del receptor

	GRUPO A	GRUPO B	P
Hemoglob. (g/100ml)	11,5 ± 2,1	11,8 ± 2,3	0,320
Leucocitos (x mm ³)	5264 ± 2060	5249 ± 2757	0,335
Plaquetas (x10 ³)	97,4 ± 55,3	95,6 ± 51,6	0,916
Bilirrubina (mg/dl)	4,5 ± 7,5	2,7 ± 3,9	0,135
GOT(IU/l)	70 ± 59	74 ± 89	0,221
GPT (IU/l)	45 ± 36	51 ± 71	0,108
GGT (IU/l)	129 ± 159	100 ± 123	0,220
FA (IU/l)	233 ± 240	169 ± 129	0,067
Act. Protombina (%)	63 ± 19	67 ± 21	0,657
Albúmina (g/dl)	3,36 ± 0,63	3,38 ± 0,64	0,572
Creatinina (mg/dl)	0,97 ± 0,42	1,07 ± 0,58	0,663
Glucemia (mg/dl)	115 ± 47	143 ± 80	0,000

4.1.3.5. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS DEL RECEPTOR

Con respecto a los antecedentes patológicos, al realizar la comparación entre los grupos, no se observó diferencia significativa, aunque la incidencia de diabetes, HTA y cardiopatía fue superior entre los receptores de donantes octogenarios

Tabla 22. Antecedentes patológicos del receptor

	GRUPO A	GRUPO B	P
Diabetes	16 (15,7%)	13 (25,5%)	0,145
HTA	19 (18,6%)	13 (25,5%)	0,325
Int. Quirúrgicas	12 (11,8%)	1 (2%)	0,040
Cardiopatía	20 (19,6%)	12 (23,5%)	0,574
Enf. Respiratoria	11 (10,8%)	6 (11,8%)	0,856
Enf. Neurológica	5 (4,9%)	2 (3,9%)	0,784
Enf. Renal	8 (7,8%)	3 (5,9%)	0,658
Enf. Urológica	4 (3,9%)	2 (3,9%)	1
Enf. Digestiva	4 (3,9%)	1 (2%)	0,520
Deriv. Porto-Sist	7 (6,9%)	2 (3,9%)	0,466
-TIPS	6 (85,7%)	2 (100%)	
-Quirúrgica	1 (14,3%)	0 (0%)	

4.1.3.6. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA TÉCNICA DEL TH

El tiempo de isquemia fría fue 1,2 horas más prolongada en el grupo de donantes octogenarios, aunque no alcanzó una diferencia significativa al compararlo con el grupo de donantes <65 años. A la inversa el tiempo medio de isquemia caliente fue 6 minutos menor en el grupo de octogenarios, pero la diferencia tampoco fue significativa.

La reconstrucción de la vía biliar (anastomosis entre el colédoco del donante y el colédoco del receptor) se hizo con mayor frecuencia sin tubo de Kehr en los receptores de un injerto hepático procedente de un donante octogenario, aunque al realizar la comparación entre los grupos no hallamos una diferencia significativa (P= 0,090). La hepato-colédoco-yeyunostomía en Y de Roux solo se realizó en 4 casos de receptores de donantes <65 años.

Los requerimientos transfusionales (concentrados de hematíes, plasma fresco congelado y plaquetas) fueron en mayor cantidad en los receptores de injertos <65 años, aunque las diferencias no fueron significativas cuando se comparó con el grupo que recibió un injerto octogenario.

Tabla 23. Características relacionadas con la técnica del trasplante hepático

	GRUPO A	GRUPO B	P
Isquemia fría (h)	6,7 ± 3	7,9 ± 2,2	0,091
Isquemia caliente (min)	65 ± 15	59 ± 12	0,173
Reconstrucción biliar			0,090
*C-C sin Kehr	86 (84,3%)	49 (96,1%)	
*C-C con Kehr	12 (11,8%)	2 (3,9%)	
*H-Y-Roux	4 (3,9%)	0 (0%)	
Transf. hematíes (ml)	3600 ± 4000	3320 ± 3748	0,399
Transf. plasma (ml)	2520 ± 1842	2288 ± 1706	0,963
Transf. plaquetas (uds)	2,8 ± 3,1	2,2 ± 3,0	0,517

4.1.4. MANEJO Y EVOLUCIÓN DEL RECEPTOR POST-TH

4.1.4.1. RÉGIMEN DE INMUNOSUPRESIÓN

La frecuencia con que se utilizaron los inhibidores de la calcineurina (CyA y tacrolimus) fue similar en ambos grupos, así como la utilización combinada de tacrolimus con micofenolato mofetilo.

Tabla 24. Régimen de inmunosupresión

	GRUPO A	GRUPO B	P
Inmunosupresión			0,495
-Ciclosporina	15 (14,7%)	4 (7,8%)	
-Tacrolimus	71 (69,6%)	37 (72,6%)	
-Tacrolimus + MMF	16 (15,7%)	10 (19,6%)	

4.1.4.2. ESTANCIA HOSPITALARIA POS-TH

La estancia en la UCI después del trasplante fue significativamente mayor ($P= 0,015$) en los receptores de injertos octogenarios ($7,3 \pm 8,5$ días frente a $5,1 \pm 5,1$ días en receptores de donantes <65 años). Al considerar la estancia en planta y la estancia global (suma de UCI y de planta) no hallamos diferencias significativas cuando comparamos los grupos.

Tabla 25. Estancia en UCI, en planta y hospitalaria

	GRUPO A	GRUPO B	P
Estancia en UCI	$5,1 \pm 5,1$	$7,3 \pm 8,5$	0,015
Estancia en planta	$17,2 \pm 17,0$	$17,9 \pm 15,4$	0,983
Estancia hospitalaria	$21,0 \pm 17,4$	$24,3 \pm 17,6$	0,420

4.1.4.3. SEGUIMIENTO ANALÍTICO POS-TRASPLANTE

Se muestra la analítica durante el primer mes (registro el 1º, 3º, 7º y 30º día) después del trasplante para ver la evolución del funcionamiento del injerto, teniendo en cuenta el perfil hepático (GOT, GPT, GGT, FA y bilirrubina total) y otros parámetros de función hepática como la albúmina y la actividad de protrombina.

Tabla 26. Evolución de la función del injerto hepático (primer mes)

		Grupo A	Grupo B	P
GOT(UI/l)				
	1er día	763 + 842	799 + 1175	0,837
	3er día	183 + 213	262 + 254	0,076
	7º día	67 + 95	78 + 74	0,478
	30ª día	31 + 27	38 + 43	0,266
GPT (UI/l)				
	1er día	697 + 682	595 + 525	0,372
	3er día	537 + 650	484 + 422	0,627
	7º día	232 + 198	217 + 180	0,659
	30ª día	73 + 104	51 + 60	0,175
GGT (UI/l)				
	1er día	70 + 71	61 + 54	0,439
	3er día	167 + 149	132 + 102	0,107
	7º día	272 + 202	237 + 157	0,310
	30ª día	226 + 319	182 + 205	0,396
FA (UI/l)				
	1er día	101 + 82	120 + 137	0,309
	3er día	148 + 102	141 + 101	0,694
	7º día	172 + 102	162 + 155	0,648
	30ª día	262 + 515	201 + 236	0,445
Albúmina (g/l)				
	1er día	2,9 + 0,5	2,8 + 0,7	0,289
	3er día	3,0 + 0,5	2,7 + 0,4	0,009
	7º día	2,9 + 0,4	2,5 + 0,4	0,000
	30ª día	3,7 + 0,8	3,5 + 0,9	0,555
Act. Protrombina(%)				
	1er día	64 + 18	56 + 17	0,009
	3er día	86 + 18	74 + 17	0,000
	7º día	91 + 16	81 + 18	0,001
	30ª día	90 + 16	85 + 18	0,993
Bilirrubina (mg/dl)				
	1er día	3,2 + 3,3	4,0 + 3,0	0,140
	3er día	2,4 + 2,6	3,0 + 2,9	0,261
	7º día	2,7 + 3,6	3,1 + 3,8	0,459
	30ª día	1,7 + 4,3	1,9 + 4,4	0,786

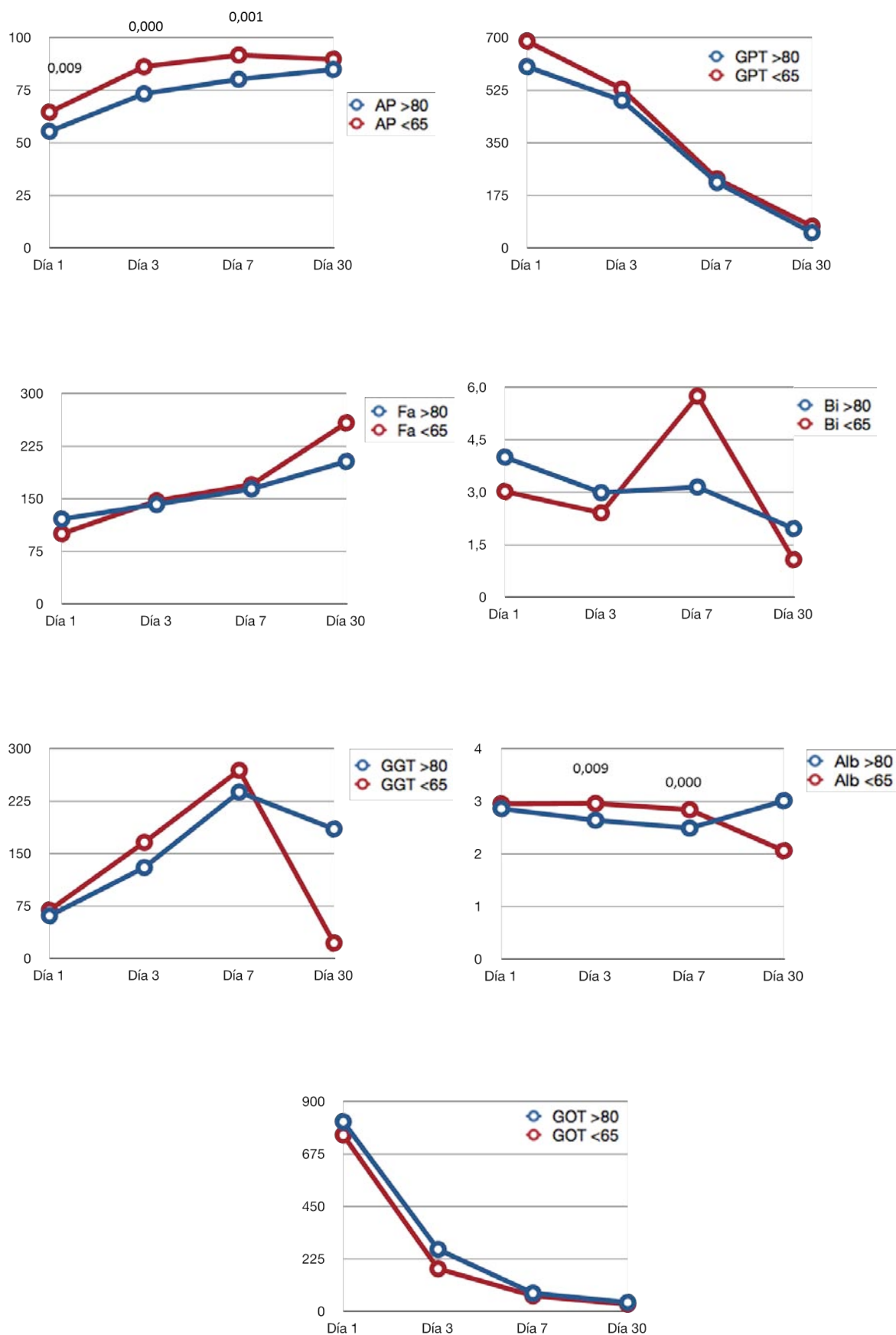


Figura 14. Evolución funcional del injerto durante el primer mes pos-TH

Al realizar la comparación de los valores de estas variables entre los grupos, observamos que no hay diferencia significativa en cuanto a las variables GOT, GPT, GGT, FA y bilirrubina total.

Solo observamos unos niveles significativamente más bajos de albúmina los días 3º y 7º, y de actividad de protrombina los días 1º, 3º y 7º en los receptores de donantes octogenarios. Ambos parámetros alcanzan valores similares al mes del trasplante

4.1.4.4. COMPLICACIONES POSTRASPLANTE

4.1.4.4.1. Fallo primario del Injerto

La complicación más grave que requiere un retrasplante urgente para salvar la vida del paciente es el desarrollo de un fallo primario del injerto (FPI), que presentó una incidencia del 0,98% (1 caso) en el Grupo A y un 1,96% (1 caso) en el Grupo B de receptores de injertos octogenarios, sin observar diferencia significativa al comparar los grupos ($P=0,615$).

4.1.4.4.2. Rechazo del injerto

La tasa de rechazo agudo fue más alta entre los receptores de donantes <65 años, aunque sin significación estadística al compararla con los receptores de donantes octogenarios, mientras que el Grado 2 de rechazo fue significativamente más frecuente entre los receptores del Grupo A. En cuanto al número de episodios de

rechazo agudo fue similar en ambos grupos. La tasa de rechazo crónico fue exactamente igual en ambos grupos.

El rechazo tardío (más allá de 6 meses) se presentó también con una mayor frecuencia en el Grupo A (4%) que en el Grupo B (1,9%), no siendo tampoco la diferencia significativa ($P= 0,450$).

Tabla 27. Rechazo agudo del injerto (grados y episodios) y crónico

	Grupo A	Grupo B	P
Rechazo agudo (RzA)	33 (32,4%)	10 (19,6%)	0,112
RaA tardío	5 (4%)	1 (1,9%)	0,450
-RzA Gº I	12 (11,80%)	7 (13,70%)	0,695
-RzA Gº 2	24 (23,50%)	4 (7,80%)	0,020
-RzA Gº 3	2 (1,90%)	1 (1,90%)	1
Nº Episodios			0,151
-1	25 (24,5%)	6 (19,4%)	
-2	5 (4,9%)	4 (8%)	
-3	3 (2,9%)	0 (0%)	
Rechazo crónico	2 (1,9%)	1 (1,9%)	1

El rechazo cortico-resistente se presentó en un mayor número de casos en el Grupo A (6 casos -5,9%) que en el Grupo B (1 caso - 1,9%), aunque la diferencia no fue significativa ($P= 0,207$). En la Tabla podemos observar el tratamiento de este rechazo.

Tabla 28. Rechazo agudo cortico-resistente y su tratamiento

	GRUPO A	GRUPO B	P
RzA Córtrico-Resistente	6 (5,9%)	1 (1,9%)	0,207
Tratamiento			0,233
- Aumento IMS	1 (16,70%)	0 (0%)	
- Cambio de ICN	1 (16,70%)	1 (100%)	
- Combinación de IMS	4 (66,70%)	0 (0%)	

4.1.4.4.3. Complicaciones quirúrgicas y reintervenciones

4.1.4.4.3.1. Complicaciones biliares y vasculares

La incidencia de estas complicaciones fue algo mayor entre los receptores de donantes <65 años, aunque sin diferencias significativas al comparar ambos grupos.

Tabla 29. Complicaciones biliares y vasculares

	GRUPO A	GRUPO B	P
Complic. Biliares			0,385
-Estenosis	11 (10,8%)	4 (7,8%)	
-Fístula	4 (3,9%)	0 (0%)	
-Col. Isquémica	1 (0,9%)		
Complic. Vasculares			0,358
-Trombosis Arterial	3 (2,9%)	0 (0%)	
-Trombosis Portal	1 (0,9%)	0 (0%)	

4.1.4.4.3.2. Reintervenciones pos-trasplante

La tasa de reintervenciones en ambos grupos fue exactamente la misma (7,8%).

Tabla 30. Reintervenciones pos-TH

	GRUPO A	GRUPO B	P
REINTERVENCIONES	8 (7,8%)	4 (7,8%)	0,973
-Hemoperitoneo	2 (1,98%)	2 (3,9%)	
-Obstrucción intestinal	1 (0,98%)	2 (3,9%)	
-Fístula biliar	2 (1,98%)		
-Perforación víscera hueca	1 (0,98%)		
-Obstrucción biliar	2 (1,98%)		

4.1.4.4.3.3. Retrasplante: tasa y causas

La tasa de retrasplante hepático fue similar en ambos grupos: 5 (4,9%) casos en el Grupo A y 2 (3,9%) casos en el Grupo B ($P=0,385$). Las causas más frecuentes fueron el fallo primario del injerto y las complicaciones biliares (colangiopatía isquémica). El retrasplante se realizó al cabo de un periodo medio de 199 ± 279 días después del primer trasplante.

Tabla 31. Tasa y causas de retrasplante

	GRUPO A	GRUPO B	P
RETRASPLANTES	5 (5,90%)	2 (3,92%)	0,385
-FPI	1 (0,98%)	1 (1,96%)	
-Rechazo crónico	1 (0,98%)	0 (0%)	
-Complic. biliares	2 (1,96%)	0 (0%)	
-Tromb. arterial	1 (0,98%)	0 (0%)	
-Recidiva VHC	0 (0%)	1 (1,96%)	

4.1.4.4.4. Complicaciones médicas

El número de enfermos que desarrolló complicaciones médicas pos-TH fue exactamente igual en ambos grupos, es decir el 41,2% de los enfermos en cada grupo (42 casos en el Grupo A y 21 en el Grupo B), aunque más enfermos del Grupo B de receptores de injertos octogenarios presentaron más de una complicación, siendo las más frecuentes las infecciones (23,5% en ambos grupos), las renales (significativamente más frecuentes en los receptores de donantes octogenarios; $P=0,004$), respiratorias y cardiovasculares. Esta incidencia de complicaciones solo está referida a las que se presentan durante el ingreso del enfermo después del trasplante

32. Complicaciones médicas pos-TH

	GRUPO A	GRUPO B	P
COMPLIC. MÉDICAS			
-Cardiovasculares	6 (5,9%)	3 (5,9%)	0,977
-Respiratorias	4 (3,9%)	8 (15,7%)	0,09
- Renales			0,004
*IRA	17 (16,7%)	14 (27,5%)	
*Hemofiltración	1 (0,9%)	5 (9,8%%)	
-DM Post-TX	1 (0,9%)	2 (3,9%)	0,209
-Infecciones	24 (23,5%)	12 (23,5%)	0,949

4.1.4.4.5. Recidiva del VHC

Entre los pacientes trasplantados por cirrosis debida a VHC, la incidencia de recidiva viral fue similar en ambos grupos (62,5% en el Grupo A y 66,6% en el Grupo B), no habiendo tampoco diferencias significativas entre los grupos al considerar las formas graves de recidiva (F3, F4 y hepatopatía colestásica fibrosante) o periodo transcurrido desde el trasplante. No obstante, la recidiva del VHC apareció más tarde en los pacientes del Grupo A (251 días) que en los del Grupo B (219 días) (P=0,833).

Tabla 33. Recidiva pos-TH de la hepatopatía por VHC

	GRUPO A	GRUPO B	P
Recidiva VHC	10 (62,5%)	6(66,6%)	0,533
F3 / F4	4(40%)	3 (60%)	0,427
Hep. Colestásica Fibr.	2 (12,5%)	1 (20%)	0,604
Días Recidiva	251 + 313	219 + 119	0,833

4.1.4.4.6. Tumores de novo y recidiva de hepatocarcinoma

La incidencia de tumores *de novo* entre los receptores de injertos <65 años fue del 10,8% (11 casos) frente al 9,8% (5 casos) entre los

receptores de injertos octogenarios (P=NS). La mayoría de los tumores fue de origen digestivo y hematológico. En la actualidad, de los 11 pacientes con tumores *de novo* en el Grupo A viven 3 (1 tumor de boca, 1 tumor colo-rectal y 1 tumor de pulmón), mientras que en el grupo B viven 4 (1 tumor de boca, 1 colorrectal, 1 linfoproliferativo y 1 de piel). Todos los pacientes con recidiva de HCC en ambos grupos han fallecido.

Tabla 34. Incidencia y localización de los tumores *de novo*. *Rec.HCC*

Grupo A	Grupo B
TUMORES DE NOVO: 11 (10,5%)	TUMORES DE NOVO: 5 (9,8%)
-Tumor de boca (1)	-Tumor de boca: (1)
-Tumores digestivos:	-Tumores digestivos:
*Ca. Colorrectal (3)	*Colorrectal (1)
	*Sarcoma Kaposi hepático (1)
-Síndrome linfoproliferativo (4)	-Síndrome linfoproliferativo (1)
-Tumor anaplásico de tiroides (1)	-Tumor de piel (1)
-Tumor de SNC (1)	
-Tumor de pulmón (1)	
RECIDIVA HEPATOCA.: 3 (2,94%)	RECIDIVA HEPATOCA.: 1 (1,96%)

4.1.4.5. TASA DE MORTALIDAD Y CAUSAS

La tasa de mortalidad cruda es prácticamente igual en ambos grupos: 30,4% (31 casos) en los receptores de donantes <65 años y 29,4% (15 casos) en los receptores de donantes octogenarios. Las principales causas de exitus fueron las cardiovasculares, tumores *de novo*, recidiva grave del VHC, infecciones y recidiva del HCC.

Las causas de mortalidad en ambos grupos se muestran a continuación.

Tabla 35. Tasa de mortalidad y causas

	GRUPO A	GRUPO B	P
MORTALIDAD	31 (30,4%)	15 (29,4%)	0,901
-Cardiovascular	6 (5,88%)	7 (13,72%)	CASO.CONTROL
-Tumores <i>de novo</i>	8 (7,84%)	1 (1,96%)	
-Recidiva VHC	3 (2,94%)	3 (5,88%)	
-Infecciones	3 (2,94%)	1 (1,96%)	
-Recidiva HCC	3 (2,94%)	1 (1,96%)	
-Rechazo crónico	3 (2,94%)	0 (0%)	
-FPI	1 (0,98%)	0 (0%)	
-Otras	4 (3,92%)	2 (3,92%)	

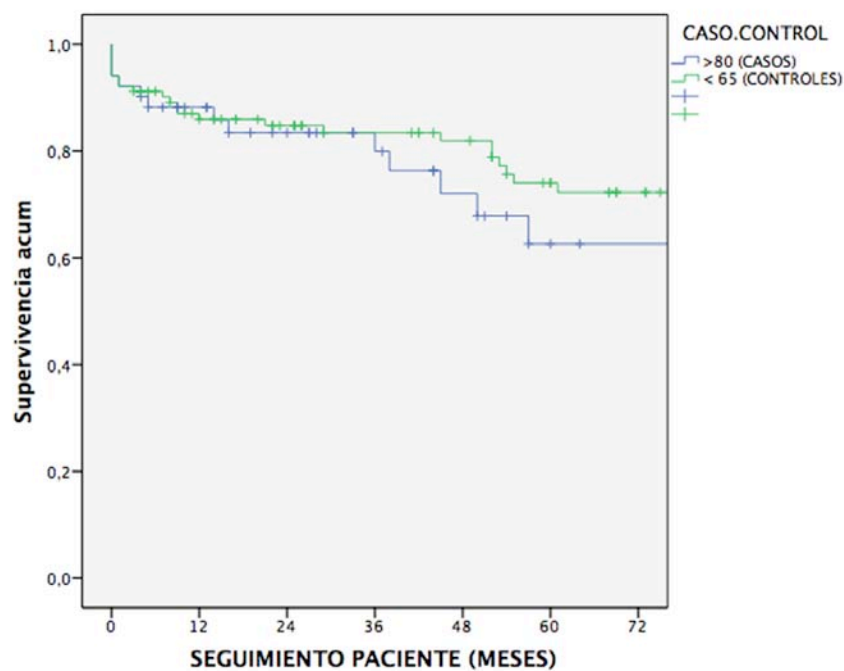
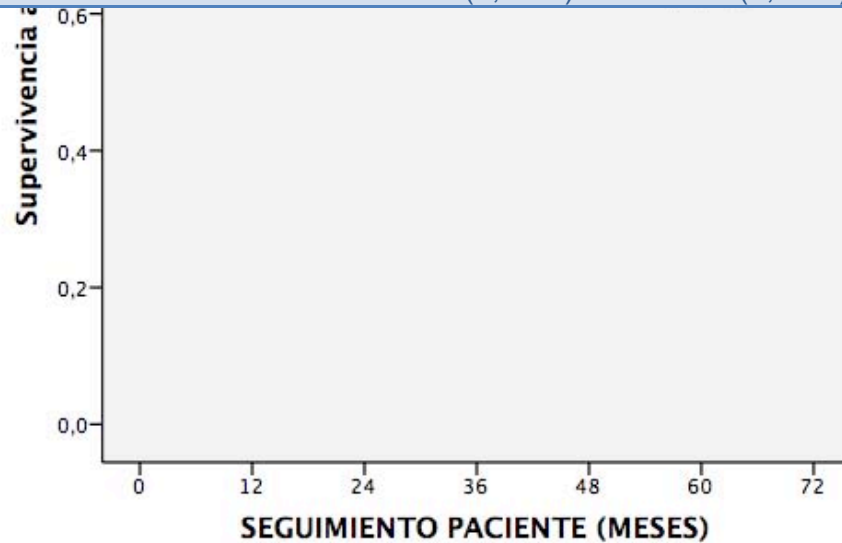


Figura 15. Supervivencia actuarial del injerto. Comparación entre los receptores de donantes <65 años con los receptores de donantes octogenarios (log-rank)

4.1.4.7. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

La supervivencia del injerto a 1, 3 y 5 años en receptores de donantes <65 años (89,2%, 84% y 73,2%, respectivamente) fue algo superior a la de los receptores de donantes octogenarios (84%, 78,1% y 60,2%, respectivamente), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($P=0,469$).

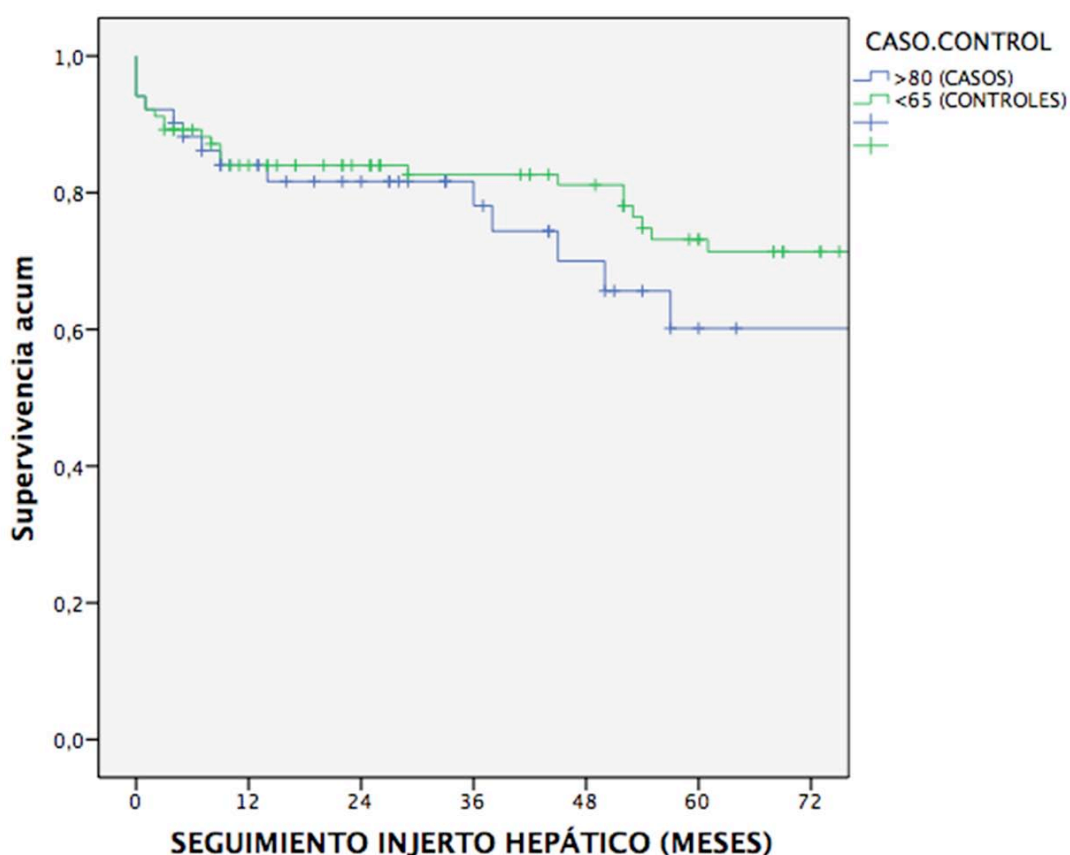


Figura 16. Supervivencia actuarial del injerto. Comparación entre los receptores de donantes <65 años con los receptores de donantes octogenarios (log-rank)

4.1.4.8. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE E INJERTO CON VHC+

No se observa diferencia significativa en la comparación entre los grupos. No obstante, podemos ver que el número de pacientes en cada grupo es escaso e insuficiente para un análisis estadístico.

4.1.4.8.1. Supervivencia del paciente con cirrosis por VHC

Tabla 36. Supervivencia del paciente en TH por cirrosis VHC+

SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE CON VHC+	1 AÑO	3 AÑOS	5 AÑOS	P
-Grupo A (n=10)	100%	75%	37,5%	0,450
-Grupo B (n=16)	87,5%	80,2%	80,2%	

4.1.4.8.2. Supervivencia del injerto en pacientes con Ci-VHC+

En este análisis comparativo en cuanto a la supervivencia del injerto en receptores con cirrosis por VHC+ tampoco observamos diferencia significativa, aunque la muestra es pequeña para extraer conclusiones.

Tabla 37. Supervivencia del injerto en receptores con cirrosis por VHC+

SUPERVIVENCIA DEL INJERTO	1 AÑO	3 AÑOS	5 AÑOS	P
-Receptor VHC+				
-Grupo A (n=10)	75%	50%	25%	0,148
-Grupo B (n=16)	81,3%	75,9%	73,5%	

4.1.4.9. ANÁLISIS MULTIVARIANTE (REGRESIÓN DE COX)

Se realizó un análisis de regresión de Cox considerando las variables con significación estadística en el análisis univariante de casos y controles y las variables de importancia clínica con eventual influencia sobre la mortalidad del

paciente. En relación a las variables del donante, solamente el accidente cardiovascular-cerebral como causa de exitus y la macroesteatosis moderada tuvieron influencia significativa de forma independiente sobre la mortalidad del paciente.

El *hazard-ratio* del caso-control no es significativo. La falta de significación ($P=0,672$) se mantuvo cuando ajustamos por cada una de las variables del donante y del receptor.

Tabla 38. Análisis multivariante. Influencia de las variables del donante sobre mortalidad del paciente

Caso-Control	Hazard- Ratio	IC	P
Sexo Donante (H)	0,96	0,52-1,79	0,921
Causa fallecimiento			
-ACVA	2,26	1,13-4,51	0,021
-Anoxia	0,25	0,03-1,84	0,175
Tiempo en UCI	1,01	0,99-1,01	0,644
Antecedentes donante			
-Alcohol	2,01	0,87-4,64	0,101
-HTA	1,44	0,77-2,67	0,245
-PCR	0,78	0,34-1,79	0,561
Fármacos vasoactivos			
-Dosis dopamina	1,05	0,54-2,03	0,868
-Dosis noradrenalina	1,00	0,91-1,10	0,909
-Dosis noradrenalina	0,70	0,30-1,62	0,711
Bioquímica donante			
-Creatinina	0,83	0,45-1,52	0,556
-Sodio	0,99	0,96-1,02	0,658
-Potasio	0,97	0,82-1,15	0,791
-Bilirrubina	1,08	0,85-1,38	0,514
-GOT	0,99	0,99-1,00	0,757
-GPT	0,99	0,98-1,00	0,297
-GGT	1,00	0,99-1,00	0,173
TTPa	0,99	0,96-1,02	0,926
Fibrinógeno	1,00	0,99-1,00	0,397
Isquemia fría	1,00	0,99-1,00	0,658
Isquemia caliente	1,00	0,97-1,02	0,997
Macroesteatosis leve	1,22	0,63-2,67	0,539
Macroesteatosis mod.	2,80	1,03-7,60	0,042

Las variables del receptor que influyeron de forma significativa e independiente sobre la mortalidad del paciente después del TH fueron la presencia de hepatocarcinoma, el tiempo prolongado en UCI, la cifras de bilirrubina el primer día, la de actividad de protrombina a la semana y la de GOT al tercer día.

Tabla 39. Análisis multivariable. Influencia de las variables del receptor sobre mortalidad del paciente

Caso-Control	Hazard-Ratio	IC	P
Sexo receptor	1,89	0,90-3,95	0,090
Edad de receptor	1,02	0,99-1,06	0,079
Etiología			
-VHB-Hepatocarc.	1,13	0,32-3,98	0,840
-Hepatocarcinoma	2,03	1,08-3,82	0,027
-VHC+	0,91	0,46-1,81	0,181
-Otras	0,88	0,47-1,65	0,797
Estatus UNOS	0,73	0,26-2,06	0,580
Antecedentes receptor			
-Diabetes	1,19	0,52-2,71	0,668
-Intervenciones Qcas	0,82	0,25-2,71	0,753
Rzo agudo	0,92	0,49-1,73	0,809
Rzo agudo grado 2	0,92	0,49-1,73	0,809
Sind. metabólico			
-Grado 1	1,20	0,61-2,34	0,580
-Grado 2	1,91	0,84-4,30	0,110
-Grado 3	0,53	0,07-4,10	0,550
Grado preservación	0,90	0,66-1,25	0,570
Tiempo UCI	1,05	1,02-1,09	0,002
Analítica pre-TH			
-Glucemia	1,00	0,99-1,00	0,740
-Bilirrubina total	1,04	1,00-1,08	0,014
-GPT	1,00	0,99-1,00	0,079
-Fosfatasa alcalina	1,00	0,99-1,00	0,651
Analítica post-TH			
-Bil 1er día	1,11	1,03-1,19	0,003
-Act. Protr. 1er día	0,97	0,96-1,00	0,068
-Act. Protr. 1ª semana	0,98	0,95-0,98	0,002
-GOT 3er día	1,00	0,99-1,00	0,041
-GGT 3er día	1,00	0,99-1,00	0,141
-Albúmina 3er día	1,45	0,77-2,74	0,243
-Albúmina 1ª semana	0,76	0,35-1,65	0,495

En relación a las variables del donante también el accidente cardio-vascular cerebral como causa de exitus y la macroesteatosis moderada tuvieron influencia significativa de forma independiente sobre la pérdida del injerto.

Tabla 40. Análisis multivariable. Influencia de las variables del donante sobre la pérdida del injerto

Caso-Control	Hazard- Ratio	IC	P
Sexo Donante	0,95	0,52-1,75	0,887
Causa fallecimiento			
-ACVA	2,20	1,10-4,40	0,024
-Anoxia	0,24	0,03-1,80	0,167
Tiempo UCI	1,00	0,99-1,00	0,644
Antecedentes donante			
-Alcohol	1,90	0,82-4,38	0,129
-HTA	1,49	0,88-2,74	0,190
-PCR	0,76	0,33-1,74	0,521
Fármacos vasoactivos	0,95	0,50-1,79	0,506
-Dosis dopamina	0,99	0,90-1,09	0,661
-Dosis noradrenalina	0,74	0,33-1,66	0,640
Bioquímica donante			
-Creatinina	0,89	0,50-1,60	0,712
-Sodio	0,99	0,99-1,02	0,803
-Potasio	0,98	0,85-1,13	0,625
-Bilirrubina	1,14	0,92-1,41	0,864
-GOT	0,99	0,99-1,00	0,677
-GPT	0,99	0,98-1,00	0,728
-GGT	1,00	0,99-1,00	0,169
TTPa	1,00	0,97-1,02	0,469
Fibrinógeno	1,00	0,99-1,00	0,522
Isquemia Fría	1,00	0,99-1,00	0,381
Isquemia caliente	1,00	0,98-1,02	0,550
Macroesteatosis leve	1,42	0,73-2,75	0,296
Macroesteatosis moder.	2,79	1,02-7,59	0,044

Entre las variables del receptor que influyeron de forma independiente y significativa sobre la pérdida del injerto se hallaron la bilirrubina total pre-TH y los parámetros analíticos pos-TH siguientes: bilirrubina al primer día, actividad de protrombina al primer y séptimo día y GOT al tercer día.

Tabla 41. Análisis multivariable. Influencia de las variables del receptor sobre la pérdida del injerto

Caso-Control	Hazard- Ratio	IC	P
Sexo Receptor	1,50	0,74-3,05	0,256
Edad de Receptor	1,02	0,99-1,06	0,850
Etiología			
-VHB-Hepatoca.	1,05	0,30-3,67	0,934
-Hepatocarcinoma	1,81	0,97-3,39	0,691
-Cirrosis VHC	1,92	1,02-3,62	0,041
-Otras	0,87	0,44-1,72	0,061
Estatus UNOS	0,75	0,26-2,11	0,589
Antecedentes receptor			
-Diabetes	1,06	0,47-2,41	0,875
-Intervenciones Qcas	0,78	0,24-2,57	0,240
Rzo agudo	0,87	0,46-1,62	0,669
Rzo agudo grado 2	0,87	0,46-1,62	0,669
Sind. metabólico			
-Grado 1	1,28	0,66-2,47	0,457
-Grado 2	1,83	0,81-4,13	0,143
-Grado 3	0,51	0,06-3,89	0,518
Grado preservación	0,90	0,65-1,23	0,455
Tiempo UCI	1,05	1,02-1,09	0,563
Bioquímica pre-TH			
-Glucemia	0,99	0,99-1,00	0,992
-Bilirrubina	1,04	1,01-1,08	0,011
-GPT	1,00	0,99-1,00	0,053
-Fosfatasa alcalina	1,00	0,99-1,00	0,614
Bioquímica pos-TH			
-Bil. 1er día	1,11	1,04-1,19	0,002
-Activ. Protr. 1er día	0,97	0,95-0,99	0,037
-Activ. Protr. 1ª semana	1,17	0,53-2,61	0,026
-GOT 3er día	1,00	1,00-1,00	0,049
-GGT 3er día	1,00	0,99-1,00	0,186
-Albúmina 3er día	1,50	0,77-2,92	0,224
-Albúmina 1ª semana	0,75	0,35-1,60	0,469

5. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Se define como donante ideal el que reúne los siguiente criterios: edad por debajo de 40 años, traumatismo como causa de exitus, muerte encefálica, estabilidad hemodinámica en el momento de la extracción, ausencia de esteatosis o enfermedad hepática crónica o enfermedad transmisible.⁽¹³⁾ En el otro extremo está el donante marginal o subóptimo cuyos parámetros definitorios son muy variables según los diferentes autores. De forma general, se define como donante hepático marginal aquel que presenta un riesgo inmediato de disfunción o fallo primario después de su implante, o a medio o largo plazo como consecuencia de la transmisión al receptor de una enfermedad tumoral o infecciosa. Aunque cada autor establece sus parámetros de marginalidad, muchos de ellos coincidentes entre todos los equipos de trasplante, se señalan como fundamentales los siguientes: edad del donante >55 años, estancia en UCI>5 días, hipotensión, administración de fármacos vasoactivos, hipernatremia, serología positiva a VHB o VHC, tiempo de isquemia fría >10 horas, tiempo de isquemia caliente >40 minutos, alteración de la función hepática, sobrepeso, macroesteatosis moderada-grave, donantes de asistolia y presencia de tumor.^(13,21,102,103,105)

La edad de los donantes en España ha ido aumentando progresivamente, año tras año, y de forma significativa, de tal manera que la edad media de los donantes adultos era de 30 años en 1991 y de 60,9 años en 2014.⁽⁹⁾ Esto nos da una idea del perfil de donantes de que disponemos y de la necesidad de rentabilizar su uso para atender a las crecientes necesidades de injertos hepáticos, dictaminada por el aumento de enfermos en lista de trasplante y la

mortalidad asociada.

A lo largo de la historia del trasplante se ha ido estudiando la edad del injerto hepático y sus resultados después del implante. Así, existen múltiples publicaciones relacionadas con la edad del injerto hepático considerando los donantes mayores de 50 años, mayores de 60, mayores de 65 y mayores de 70 con diferentes resultados.^(175,256) Después de la aceptación de los injertos hepáticos septuagenarios por un importante número de equipos de TH,^(7,96,110,113,116,119,157,158,171,172) se empezaron a considerar los donantes octogenarios. Así, la primera referencia de un implante de un injerto octogenario corresponde a Wall et al.⁽¹⁷⁷⁾, en 1993. Posteriormente, en 1999, publicamos la primera serie de 4 casos.⁽¹²⁴⁾ Desde entonces han aparecido varias series más^(108,116,137-139,178) que formarán parte fundamental de la discusión en contraste con nuestra experiencia.

Siguiendo la estela, iniciada en 1996 por nuestro equipo, con la utilización de un injerto hepático de 89 años, en este estudio nos hemos centrado en la revisión de nuestra serie de 51 TH realizados con donantes mayores de 80 años después de una valoración clínica, analítica e histológica, excluyendo los injertos que estimamos que iban a presentar riesgos graves de mal funcionamiento postrasplante, y que han sido comparados con un grupo control de 102 donantes menores de 65 años.

Durante el proceso de envejecimiento, el hígado sufre una serie de cambios morfológicos y volumétricos, de modo que en el neonato supone un 4% del cuerpo humano, descendiendo hasta el 2% en el anciano.⁽⁹⁰⁾

Asimismo, se observan también cambios hemodinámicos, de modo que el flujo sanguíneo desciende a partir de los 25 años de edad, suponiendo una reducción del 40-45% en una persona de 65 años con respecto a otra de 25.

Los cambios ultraestructurales también asociados al envejecimiento se manifiestan por la presencia de hepatocitos hiperfuncionantes que reflejan una situación de adaptación a las nuevas necesidades metabólicas ligadas a la edad.⁽⁹⁴⁾ Las alteraciones funcionales más importantes asociadas también al proceso de envejecimiento se manifiestan por un descenso de la albúmina sérica y disminución del metabolismo del colesterol.⁽⁹⁵⁾ y de los factores de la coagulación. El hígado de sujetos jóvenes presenta una capacidad de respuesta contundente de regeneración ante una lesión o agresión hepática, capacidad, por otro lado, disminuida en animales y seres humanos de edad avanzada.⁽⁹²⁾

Es importante conocer las alteraciones hepáticas asociadas al envejecimiento para poder valorar y utilizar con ciertas garantías de éxito el mayor número posible de injertos añosos para el trasplante, dada la gran necesidad de injertos hepáticos para disminuir la mortalidad en lista de espera que, por ejemplo, en nuestra comunidad es del 15%. Para llegar a valorar los injertos hepáticos sin límite de edad han sido necesarias muchas experiencias de equipos de trasplante hepático que han estudiado pormenorizadamente la evolución de estos injertos antes y después del trasplante.

Aunque el punto de corte se pueda considerar arbitrario, hemos seleccionado el grupo control con donantes <65 años, en base a que una edad superior a esta supone un factor predictivo de fallo primario.^(13,168)

Desde Noviembre de 1996, fecha en que utilizamos el primer donante octogenario, en nuestro equipo de trasplante hemos recibido 116 ofertas de donantes mayores de 80 años, habiendo utilizado 51 injertos (44%), lo que supone una tasa de utilización algo inferior al 45,7% de la serie italiana de 85 donantes octogenarios utilizados para TH.⁽¹⁷⁸⁾ Al igual que otros autores,^(108,181) nosotros hemos realizado una biopsia hepática rutinaria del injerto octogenario

para descartar patología subyacente que impida su utilización (hepatitis, esteatosis, etc.). Así, las causas por las que descartamos de inicio estos injertos fueron debidas al donante (antecedentes de enfermedad en 19 casos, tumores en 3, sepsis en 2 e hidatidosis en 1) o al receptor (cirrosis VHC en 9, serología VHB y 2 por incompatibilidad AB0). De las 116 ofertas realizadas aceptamos para la extracción a 77 donantes (66,4%), pero rechazamos 26 (22,4%) de estos por cirrosis, ateromatosis o esteatosis y utilizamos 51 (44%). La mayor parte de nuestros TH con donantes octogenarios se ha realizado en los últimos 5 años. Asimismo, se ha señalado también en la literatura que la tasa de injertos hepáticos octogenarios descartados para TH es significativamente superior a la de los injertos más jóvenes y las principales razones esgrimidas son la presencia de macroesteatosis moderada-grave, cirrosis por VHC y tumores.⁽¹⁰⁸⁾ Después de realizada la extracción, el injerto es valorado en banco y puede ser descartado para TH por causas técnicas ante la presencia de un aneurisma o arteriopatía oclusiva o suboclusiva de la arteria hepática o de la bifurcación de la arteria gastroduodenal.⁽¹⁷⁸⁾

El sexo femenino es significativamente más frecuente entre los donantes octogenarios en comparación con los menores de 65 años, hecho que coincide con la más amplia experiencia hasta ahora publicada.⁽¹⁷⁸⁾ Quizás esto sea debido al mejor estado de salud (menos comorbilidad) de la población senecta femenina. El IMC ha sido prácticamente igual en ambos grupos.

Se han referido las causas cerebrovasculares (73-81,7%) como las significativamente más frecuentes de éxitus entre los donantes octogenarios,^(108,116,139,178) hecho que coincide con nuestra experiencia (76,5% de éxitus por ACVA).

En cuanto a los antecedentes personales del donante, la ingesta ética ha

sido significativamente más frecuente en el grupo de donantes más jóvenes en relación con los octogenarios. De forma lógica, esto contrasta con la mayor frecuencia de síndrome metabólico que se hace además significativa en relación a la incidencia de HTA entre los donantes octogenarios. En cuanto a la incidencia de diabetes y sobrepeso no encontramos diferencias entre los grupos.

En la literatura se han establecido una serie de criterios para aceptar donantes octogenarios tales como: aspecto y consistencia normal, excepción hecha de las alteraciones asociadas al envejecimiento, mínima o nula alteración de las pruebas de función hepática, estabilidad hemodinámica o utilización de dosis bajas de vasopresores, estancia en UCI menor de 3 días, ausencia de lesiones histológicas relevantes en la biopsia hepática (fibrosis, hepatitis, colestasis o macroesteatosis >30%) y tiempo de isquemia fría <10 horas.^(108,116,124,137-139,178,257) La estancia en UCI, la incidencia de parada cardio-respiratoria y la dosis de fármacos vasoactivos fueron significativamente superiores en nuestros donantes menores de 65 años, lo cual indica una peor situación hemodinámica algo peor de los donantes más jóvenes.

Todos los equipos con experiencia en donantes octogenarios aconsejan no utilizar injertos con macroesteatosis >30%,^(108,124,136-139,178,257) con el fin de prevenir la lesión de isquemia-reperfusión que a su vez contribuye a la recurrencia del VHC.⁽¹⁸²⁾

En nuestro estudio, la incidencia de microesteatosis y macroesteatosis son algo mayores entre los donantes <65, siendo la macroesteatosis sobre todo a expensas del grado leve. Hemos utilizado 3 injertos octogenarios con esteatosis moderada.

Se han referido una serie de factores de riesgo de desarrollo de la lesión

de isquemia-reperfusión, entre los que se encuentran fundamentalmente la estancia prolongada en UCI, la esteatosis del injerto, dosis altas de fármacos inotrópicos y utilización de injertos hepáticos añosos.⁽²⁵⁸⁾ Nuestra incidencia de lesión de preservación fue algo superior entre los donantes más jóvenes, sobre todo en el grado leve, aunque no hubo diferencia significativa frente al grupo de donantes octogenarios.

En la última analítica realizada a los donantes antes de la extracción observamos una diferencia significativa más favorable en los donantes octogenarios en cuanto a la creatinina sérica, Na sérico, GOT (valor medio de 63 UI/L en <65 años frente a 30 UI/L en octogenarios) y GPT (valor medio de 55 UI/L en <65 años frente a 22 UI/L en octogenarios; $P=0,000$), aunque estas diferencias son de poca relevancia clínica. Por el contrario, si consideramos la bilirrubina total, los valores medios entre nuestros donantes octogenarios eran significativamente mayores (0,77 mg/dl en donantes <65 años frente a 1,05 mg/dl en donantes octogenarios; $P=0,049$).

En la serie de Ghinolfi et al.⁽¹⁷⁸⁾ los valores medios de GOT, GPT y bilirrubina total de todos los grupos de edad de los donantes se hallaban dentro de la normalidad. No obstante, este autor considera la valoración de todos los donantes octogenarios con transaminasas menores de 250 UI/L o bilirrubina total <3 mg/dl y ausencia de cirrosis en el estudio ecográfico.

El tiempo medio de isquemia fría fue 1,2 horas mayor entre los donantes octogenarios (6,7 horas en <65 años frente a 7,9 horas en donantes octogenarios; $P=0,091$), mientras que, a la inversa, la isquemia caliente fue algo mayor en los injertos <65 años (65 minutos en <65 años frente a 59 minutos en donantes octogenarios; $P=0,173$). En la serie de Ghinolfi et al.⁽¹⁷⁸⁾ el tiempo de isquemia fría en octogenarios es de 7 horas, mientras que en

donantes sexagenarios este periodo es de 7,5 horas. En una serie multicéntrica de la OPTN/UNOS, el tiempo de isquemia fría es de 7,8 horas.⁽¹³⁹⁾ La tendencia actual en cuanto a la duración del tiempo medio de isquemia fría, es que sea lo más corto posible, es decir menor de 9 horas.^(116,124,137,139,257) La edad media de los receptores de donantes octogenarios de nuestra serie fue significativamente superior a la de los donantes menores de 60 años (58 años frente a 52,6; $P=0,044$). Este hecho se ha repetido en la serie multicéntrica americana de 197 enfermos trasplantados con injertos octogenarios donde la edad media del receptor era de 58,5 años en comparación con los 52 años de los receptores de donantes menores de 60 años.⁽¹³⁹⁾ En la serie de Bolonia de 30 enfermos trasplantados con donantes octogenarios, la edad de los receptores de estos injertos fue de 52,5 años, significativamente mayor que la edad de los receptores menores de 40 años que fue de 46,7 años.⁽¹⁰⁸⁾ Este dato se repite en la última serie publicada sobre 85 TH con injertos octogenarios, donde la edad media del receptor fue de 56,3 años, significativamente inferior a los 47,3 años de los receptores de injertos menores de 60 años.⁽¹⁷⁸⁾ Por tanto, podemos deducir de forma general que los injertos octogenarios se implantan fundamentalmente en receptores de mayor edad.

Observamos una mayor frecuencia de receptores varones en el grupo de donantes octogenarios frente al grupo de receptores de donantes menores de 65 años, aunque la diferencia no fue significativa. La distribución por sexo entre los donantes octogenarios había sido la contraria, es decir una mayor frecuencia significativa de injertos femeninos octogenarios. Este hallazgo se ha referido también en las series italianas.^(108,178)

Si tenemos en cuenta las indicaciones más frecuentes de TH que están sujetas a una mayor tasa de recidiva, entre las que se encuentran el hepatocarcinoma, cirrosis por VHC o VHB y cirrosis etílica, estas fueron más frecuentes entre los receptores de donantes octogenarios, aunque sin diferencias significativas con respecto a los receptores de donantes menores de 65 años. Así, en nuestra serie de los que recibieron un injerto octogenario, 35,3% tenían un HCC, 19,6% una cirrosis por VHC, 56,9% una cirrosis etílica y 9,8% una cirrosis por VHB. Si revisamos las series más importantes de donantes octogenarios, observamos que los injertos mayores de 80 años se implantaron entre el 30-55,3% de pacientes con HCC, entre el 20,8-43,3% de los pacientes con cirrosis por VHC, entre el 22,4-26,6% de los pacientes con cirrosis por VHB y entre el 3,3-11,8% de los pacientes con cirrosis.^(108,139,178) Al examinar la serie de Ghinolfi et al.⁽¹⁷⁸⁾ observamos que los donantes octogenarios se utilizaron de una forma significativamente más frecuente en pacientes con HCC, si hacemos la comparación con los injertos más jóvenes, pero no hubo diferencia en cuanto a su uso en receptores con cirrosis por VHC. La cirrosis por VHC ha sido la indicación más controvertida para utilizar donantes añosos debido a la alta tasa de recidiva viral que se asocia a una disminución de la supervivencia del paciente y del injerto.^(150,151,259) Existe una relación entre la edad avanzada del donante y la progresión de la fibrosis en los receptores trasplantados por cirrosis por VHC.⁽²⁵⁹⁾ Hasta ahora, teniendo en cuenta estos hallazgos, los autores de las series de donantes octogenarios dan un toque de atención en cuanto a la utilización de estos en pacientes con cirrosis por VHC por los peores resultados obtenidos.^(108,138,139,174,178,257) Sin embargo, la reciente introducción de los nuevos antivirales como tratamiento de las hepatopatías por VHC abre un

nuevo campo para poder utilizar los injertos hepáticos sin límite de edad en los pacientes que presentan cirrosis por VHC.

En cuanto a la situación clínica y funcional del paciente medida por la clasificación de Child-Pugh, MELD y D-MELD y estatus UNOS, no ha sido significativamente diferente entre los grupos comparados. Nos llama la atención que la serie de Ghinolfi et al.⁽¹⁷⁸⁾ de mayor casuística y mejores resultados presente una puntuación media de MELD de 12,2 algo que contrasta con la puntuación de 14,2 de Dirican et al.⁽²⁵⁷⁾ o la nuestra de 14,5 entre los receptores de donantes octogenarios o de 14,9 entre los receptores de donantes menores de 65 años. Quizás el mejor estado funcional de los enfermos de la serie italiana, que además evita utilizar injertos octogenarios en receptores con MELD superior a 24, justifique sus excelentes resultados (supervivencia a 5 años del paciente del 78,2% y del injerto del 77,1%),⁽¹⁷⁸⁾ en comparación con la nuestra y otras series.^(108,138,139,257) En lo referente al emparejamiento donante-receptor, es aconsejable implantar un donante octogenario en un receptor que pueda tolerar bien una disfunción del injerto y que no presente una hepatectomía difícil o que esté en una situación crítica.^(174,178) e incluso también en receptores años en buena situación clínica.⁽¹⁷⁴⁾ Los parámetros de laboratorio (sistemático de sangre, coagulación, función hepática y renal han sido similares al comparar ambos grupos). La excepción ha sido la cifra de glucemia, significativamente más alta entre los receptores de órganos octogenarios, lógico si tenemos en cuenta que la edad de éstos es 5,4 años más que los receptores de donantes más jóvenes. En la serie de Ghinolfi et al,⁽¹⁷⁸⁾ donde se establecen 4 grupos en función de la edad de los donantes, solo se comparan las cifras de plaquetas y niveles de creatinina y albúmina en suero de los receptores, no hallándose ninguna

diferencia significativa.

En cuanto a los antecedentes patológicos de los receptores, solo hubo diferencia significativa en relación al número de intervenciones quirúrgicas antes del trasplante, más frecuentes entre los receptores de injertos menores de 65 años. Por otro lado, la presencia de diabetes fue más frecuente en el grupo de receptores de injertos octogenarios, algo que concuerda con los valores más altos de glucemia ya referidos en este grupo.

Se ha señalado que los receptores de donantes ≥ 45 años con tiempo de isquemia fría (TIF) ≥ 12 horas presentan un riesgo de pérdida del injerto del 17,3% a los 3 meses.⁽²⁶⁰⁾

El TIF de los donantes octogenarios de nuestra experiencia fue 1,2 horas más prolongada que la de los donantes <65 años (tiempo total de 7,9 horas en octogenarios frente a 6,7 en <65 años), aunque la diferencia no fue significativa. No obstante, en la serie de Nardo et al.⁽¹⁰⁸⁾ el TIF fue significativamente más corto entre los receptores de injertos octogenarios. A excepción de una serie turca de 13 casos de donantes octogenarios, con TIF entre 10-14 horas en 9 casos y más de 14 horas en 4 casos,⁽²⁵⁷⁾ la mayoría de las series refieren y aconsejan un TIF menor de 9 horas.^(108,116,124,137,139,174) En donantes octogenarios, el TIF mayor de 10-14 horas se ha asociado a una tasa del 23% de fallo primario.⁽²⁵⁷⁾ Habitualmente los TIF prolongados son debidos al periodo de traslado de dichos injertos de una a otra región.^(139,178)

Nuestros tiempos de isquemia caliente (TIC) han sido similares en ambos grupos aunque algo más prolongados entre los receptores de donantes >65 años. Más específicamente el TIC de los injertos octogenarios de nuestra serie fue de 59 minutos, similar también a los 57 minutos de una serie italiana.⁽¹⁰⁸⁾ Al referirnos a la técnica de reconstrucción biliar, en la mayor parte de los

casos se realizó una colédoco-coledocostomía sin colocación de tubo de Kehr en ambos grupos, sin diferencia significativa.

Durante el acto operatorio del TH, los requerimientos transfusionales de concentrado de hematíes, plasma fresco congelado y plaquetas fueron menores ($P=NS$) en el grupo de receptores de injertos octogenarios, lo que en cierto modo prueba el buen funcionamiento de los injertos cualquiera que sea su edad. Las necesidades transfusionales tampoco fueron significativamente diferentes en la serie italiana de Nardo et al.⁽¹⁰⁸⁾ |

El tratamiento inmunosupresor ha sido similar en nuestros grupos, al igual que sucede en otras series, siendo los inhibidores de la calcineurina, fundamentalmente tacrolimus, la base de la inmunosupresión actual.^(108,174,178) En nuestra serie, la estancia media en UCI fue significativamente mayor entre los receptores de injertos octogenarios (7,3 días en octogenarios frente a 5,1 días en <65 años; $P=0,015$), pero no hemos hallado diferencias significativas en cuanto a la estancia en planta o la estancia hospitalaria total. Nuestra estancia hospitalaria global (21 días en receptores de injertos <65 años frente a 24,3 días en receptores de donantes octogenarios) es similar a la exhibida por otros autores (19 días en octogenarios frente a 21,9 días en donantes <40 años).⁽¹⁰⁸⁾

Siguiendo los parámetros de función hepática durante el primer mes del TH, no observamos ninguna diferencia significativa con respecto a los niveles de GOT, GPT, GGT, FA y bilirrubina. Solamente detectamos una diferencia significativa en favor de los receptores de donantes <65 años en cuanto a los valores de la albúmina sérica los días 3º y 7º y de la actividad de protrombina los días 1º, 3º y 7º, de manera que al mes del TH no hay diferencia significativa en la comparación de los parámetros funcionales entre ambos grupos. Este

hecho nos confirma el leve retraso de la recuperación del injerto octogenario con respecto al menor de 65 años, algo inherente al proceso de envejecimiento que ya hemos señalado. El retraso en la normalización de la albúmina es atribuido al descenso en la síntesis de proteínas,⁽¹⁵⁹⁾ mientras que el de la actividad de protrombina se cree debido al descenso de la producción de factores de coagulación que ocurre con el proceso de envejecimiento.⁽¹⁶⁰⁾

Nuestra tasa de fallo primario del injerto fue del 1,96% (1 caso) entre los receptores de injertos octogenarios y 0,98% (1 caso) entre los receptores de órganos <65 años. La enferma con fallo primario después de recibir un injerto octogenario fue retrasplantada al 7º día del primer TH, permaneciendo viva 13 años después.

La incidencia de fallo primario en receptores de injertos octogenarios ha sido nula en 2 series italianas,^(108,178) del 10% en una tercera serie italiana⁽¹³⁸⁾ y del 23% en la serie turca,⁽²⁵⁷⁾ mientras que la serie multicéntrica americana no hace referencia a esta complicación.⁽¹³⁹⁾ Es curioso que Ghinolfi et al⁽¹⁷⁸⁾ refieren una incidencia nula de fallo primario en receptores de órganos octogenarios y, sin embargo, obtienen la tasa más frecuente de fallo primario (3%) entre los receptores de injertos septuagenarios.

No encontramos diferencias significativas en lo relativo a la tasa de rechazo agudo, aunque fue más frecuente entre los receptores de donantes octogenarios. En cuanto al grado de rechazo, el de tipo 2 fue significativamente más frecuente entre nuestros receptores de injertos <65 años. Tampoco hallamos diferencias significativas en el número de episodios de rechazo agudo, incidencia de rechazo crónico o rechazo cortico-resistente. Una tasa igual de rechazo agudo en receptores de injertos octogenarios y <40 años ha sido igualmente referida por otros autores.⁽¹⁰⁸⁾

Nuestras tasas de complicaciones biliares (15,6% en receptores de donantes <65 años y 7,8% en grupo de donantes octogenarios; $P=0,385$) y vasculares (3,8% en receptores de donantes <65 años y 0% en receptores de donantes octogenarios; $P=0,358$) no han sido significativamente diferentes en el análisis comparativo. Estos hallazgos han sido similares a los publicados por otras series.^(108,178) Sin embargo, Ghinolfi et al⁽¹⁷⁸⁾ refieren la ausencia de complicaciones vasculares entre los receptores de donantes octogenarios y, por otro lado una incidencia significativamente mayor de complicaciones biliares en este mismo grupo (24,7% en receptores de donantes octogenarios frente a 10,6% en receptores de donantes <65 años. Este autor señala el impacto negativo de las complicaciones biliares, fundamentalmente estenosis anastomóticas y lesiones isquémicas, sobre la pérdida del injerto y calidad de vida del paciente (reingresos, exploraciones endoscópicas, etc.). Es importante señalar nuestra tendencia a realizar una colédoco-coledocostomía, sin tubo de Kehr, con sutura discontinua de material reabsorbible de larga duración de 5-6/0, sobre todo con donantes añosos, habida cuenta de que el diámetro del hepatocolédoco de éstos es más grande que el de los donantes más jóvenes.

Nuestra tasa de reintervenciones ha sido igual en ambos grupos (7,8%) y las causas más frecuentes fueron hemoperitoneo (4 casos), obstrucción intestinal (3), fístula biliar (2), obstrucción biliar (2) y perforación de víscera hueca (1). Ghinolfi et al⁽¹⁷⁸⁾ comunican una tasa global del 2,6% de reintervenciones por hemorragia que no difiere entre los grupos según edad del donante.

La tasa de retrasplantes fue similar en ambos grupos (4,9% en el grupo A y 3,9% en el B), siendo las causas fundamentales el fallo primario del injerto, las complicaciones biliares, el rechazo crónico, la trombosis arterial y la recidiva

del VHC. Estas causas de retrasplantes han sido parecidas a las publicadas por otros autores.^(108,178)

Las complicaciones médicas se presentaron con igual frecuencia en ambos grupos (41,2% en cada grupo). Sin embargo, cuando analizamos la incidencia de más de una complicación ésta fue más frecuente entre los receptores de donantes octogenarios, sobre todo en el apartado de complicaciones renales (insuficiencia renal aguda y necesidad de hemofiltración). Este hecho lo atribuimos a la mayor edad (5,4 años más) del grupo de receptores de injertos octogenarios, así como a la mayor incidencia de diabetes, HTA y cardiopatía en este mismo grupo. Ninguna serie de donantes octogenarios hace referencia a la tasa de complicaciones médicas, si bien las 2 series italianas más amplias publican una edad media de los receptores de 52,5 años⁽¹⁰⁸⁾ y 56,3 años,⁽¹⁷⁸⁾ algo inferiores a la nuestra de 58 años y a la Petridis et al,⁽¹⁷⁸⁾ de 57,4 años. Lógicamente a mayor edad y morbilidad también debe ser más alta la incidencia de complicaciones pos-TH.

La incidencia de la recidiva del VHC ha sido prácticamente igual en ambos grupos (62,5% en receptores de injertos <65 años y 66,6% en receptores de injertos >80 años), sin observar diferencias en relación a la gravedad (F3, F4 o hepatopatía colestásica fibrosante). En otras series de donantes octogenarios tampoco se ha apreciado una diferencia significativa en cuanto a la tasa de recurrencia del VHC,^(108,178) pero la mortalidad por recurrencia del VHC ha sido mucho mayor entre los receptores de donantes octogenarios.⁽¹⁰⁸⁾ Asimismo, la recurrencia por VHC ha sido la principal causa de fallecimiento entre los receptores de injertos octogenarios,⁽¹⁰⁸⁾ o entre 70-79 años, seguida de los receptores de injertos octogenarios.⁽¹⁷⁸⁾

El tiempo transcurrido entre el TH y la recurrencia del VHC fue menor entre

los receptores de donantes octogenarios (219 días) en comparación con los receptores de injertos menores de 65 años (251 días), aunque la diferencia no fue significativa, hecho ya referido previamente por otros autores.⁽¹⁰⁸⁾

Desde hace aproximadamente 1 año, con la introducción de los nuevos antivirales (sofosbuvir, simeprevir, declatasvir, ledipasvir, etc.), el pronóstico en cuanto a la utilización de injertos hepáticos septuagenarios u octogenarios en pacientes con cirrosis por VHC debe cambiar de forma favorable y, por tanto, que no exista restricción al uso de los injertos añosos en cualquier tipo de receptor.

Los tumores *de novo* constituyen la segunda causa de mortalidad después del TH, con una incidencia entre el 2,6 y el 15,7%, siendo los principales factores de riesgo en la población trasplantada el hábito tabáquico, el alcoholismo, la exposición al sol, la sobreinmunosupresión, la enfermedad inflamatoria intestinal y las infecciones virales.⁽²⁶¹⁾ La incidencia de tumores *de novo* en nuestra serie ha sido del 9,8% en cada uno de los grupos, correspondiendo la mayoría a tumores del tracto aero-digestivo superior y linfoproliferativos. Con igual incidencia en cada grupo (1,96%) hemos registrado 2 casos de recidiva de HCC entre los receptores de injertos <65 años y 1 caso entre los receptores de injertos octogenarios. El grupo de receptores de donantes octogenarios tiene una mayor frecuencia de pacientes con enfermedades con mayor riesgo de desarrollo de tumores *de novo* como es la cirrosis etílica por su asociación al hábito tabáquico en el 83% de los casos⁽²⁶²⁾ y también una mayor frecuencia de pacientes con HCC con el consiguiente riesgo de recidiva tumoral. No obstante, en nuestra serie estos hechos no se han visto reflejados en una mayor incidencia de tumores *de novo* o de recidiva de HCC.

Nuestra tasa de mortalidad hasta la última revisión fue similar en ambos grupos (30,4% en el Grupo A y 29,4% en el B) y las principales causas fueron las cardiovasculares, los tumores *de novo*, la recidiva del VHC, la recidiva del HCC, las infecciones y el rechazo crónico. En la serie de Nardo et al,⁽¹⁰⁸⁾ de los 30 pacientes trasplantados con injertos octogenarios 5 fallecen por recurrencia del VHC, 1 por recidiva de HCC, 1 por recidiva de colangiocarcinoma, 1 por sarcoma de Kaposi y 1 por hemoperitoneo. Por otro lado, Ghinolfi et al⁽¹⁷⁸⁾ refieren 19 casos de exitus (22,4%) entre los receptores de donantes octogenarios y las causas fueron la recurrencia del VHC (6 casos), la sepsis y fallo multiorgánico (6 casos), las complicaciones biliares (3 casos) y la recidiva tumoral (2 casos).

En nuestra serie, la supervivencia actuarial del paciente a 1, 3 y 5 años (91,2%, 84,8% y 74%, respectivamente) fue superior en el grupo de receptores de donantes menores de 65 años a la de los receptores de injertos octogenarios (88,2%, 79,9% y 62,6%, respectivamente) aunque la diferencia no fue significativa ($P=0,670$).

En la revisión de la literatura se constata que en las series que han utilizado injertos hepáticos octogenarios, la supervivencia del paciente al año oscila entre el 75% y el 100%, a 3 años entre el 40% y el 86%.^(108,116,124,137-139,178) Solamente hay 2 series italianas que se refieren a la supervivencia a 5 años, que se halla entre el 78,2% y el 86%.^(116,178)

En nuestra serie, la supervivencia actuarial del injerto a 1, 3 y 5 años (84%, 78,1% y 60,2%) en receptores de donantes menores de 65 años fue también algo superior a la de los receptores de donantes octogenarios, aunque la diferencia tampoco fue significativa ($P=0,469$).

Al revisar la literatura observamos que la supervivencia del injerto varía entre

el 75% y el 100% a 1 año y entre el 61,2% y 81% a 3 años.^(108,116,124,137-139,178)

De nuevo, solamente 2 series italianas refieren supervivencia del injerto a 5 años entre 77,1 y 81%.^(116,178) En los análisis comparativos, Nardo et al⁽¹⁰⁸⁾ observan una supervivencia del paciente significativamente inferior cuando utilizan donantes octogenarios en comparación con donantes menores de 40 años, hecho que se repite cuando los injertos octogenarios se implantan en receptores con cirrosis por VHC.

En la serie de 10 TH con donantes octogenarios de Petridis et al,⁽¹⁷⁸⁾ la supervivencia del paciente a 1 y 3 años es del 80% y 40%, respectivamente. Dos de los enfermos fallecen por recurrencia del VHC.

Singhal et al⁽¹³⁹⁾ observan que las supervivencias del paciente y del injerto, a 1 y 3 años, son significativamente inferiores entre los receptores de donantes octogenarios frente a los receptores de donantes <60 años. Sin embargo, esta diferencia no se presenta cuando se comparan los donantes octogenarios con los donantes entre 60-79 años.

Ghinolfi et al⁽¹⁷⁸⁾ no encuentran diferencias significativas en cuanto a la supervivencia del paciente a 1, 3, y 5 años estratificando los grupos de estudio por edad del donante (<60 años, 60-69 años, 70-79 años y >80 años. Por otro lado, los pacientes HCV+ presentan una supervivencia del injerto significativamente inferior a los pacientes VHC- cualquiera que sea la edad del donante.

En la serie de Chedid et al⁽¹⁷⁴⁾ se comprueba que los pacientes con VHC- que reciben injertos septuagenarios (n=71) u octogenarios (n=28) presentan una supervivencia del paciente y del injerto similar a los pacientes trasplantados con injertos hepáticos más jóvenes. Por otro lado, los pacientes con VHC+ trasplantados con donantes >70 años presentan una supervivencia, a 5 años,

del paciente y del injerto del 50% y del 40%, respectivamente.

En general, hasta ahora todos los autores con experiencia en TH con injertos octogenarios concluyen que pueden utilizarse siempre que se haga una valoración cuidadosa del donante (tiempos de isquemia cortos y ausencia de macroesteatosis o a lo sumo leve) y se evite su uso en receptores en situación grave o con cirrosis por VHC.^(108,138,139,174,178)

La causa más frecuente de exitus en los receptores con cirrosis por VHC que se trasplantan con injertos añosos y especialmente con donantes octogenarios es la recurrencia del VHC.^(108,138,139,178) Por tanto, el hecho diferencial en cuanto a peores resultados cuando se utilizan injertos octogenarios es su implante en receptores con cirrosis por VHC. Este hecho ha frenado la utilización de estos injertos por muchos grupos de trasplante. No obstante, si nos atenemos a lo publicado, los resultados son aceptables y muy mejorables en un futuro inmediato con la aplicación de los nuevos tratamientos antivirales del VHC (sofosbuvir, declatasvir, simeprevir, etc.). Dada la necesidad de un mayor número de injertos hepáticos para disminuir la mortalidad en lista de espera, quizás con los nuevos tratamientos antivirales no sea necesario restringir el uso de los injertos añosos en pacientes con cirrosis por VHC.

En el estudio multivariable hemos detectado que la mortalidad del paciente está relacionada de forma independiente con el ACVA como causa de muerte del donante y la presencia de macroesteatosis moderada en éste. Las variables dependientes del receptor con influencia sobre la mortalidad fueron el hepatocarcinoma como indicación de TH, el tiempo prolongado en UCI, la cifra de bilirrubina pre-TH y al primer día, de GOT al tercer día y de actividad de protrombina al 7º día.

Asimismo, en el análisis multivariable se observó que la pérdida del injerto estaba también relacionada de forma independiente con el ACVA como causa de exitus del donante y presencia de macroesteatosis moderada en el donante. En cuanto a las variables del receptor, los niveles de bilirrubina pre-TH y al tercer día, la actividad de protrombina al 1º y 7º día y la GOT al tercer día influyeron de forma significativa sobre la pérdida del injerto.

6. CONCLUSIONES

Del estudio comparativo entre los receptores de injertos hepáticos menores de 65 años frente a los receptores de injertos octogenarios se extraen las siguientes conclusiones:

1.- Entre el grupo de donantes octogenarios, el ACVA como causa de éxitus y el antecedente de HTA fueron significativamente más frecuentes, observando, sin embargo, un periodo significativamente mayor de estancia en UCI, mayores dosis de dopamina y frecuencia de parada cardio-respiratoria entre los donantes menores de 65 años.

2.- Entre los donantes menores de 65 años, la incidencia de esteatosis fue algo mayor, y la función renal y función hepática, en términos de GOT, GPT y GGT, estuvieron significativamente más alteradas.

3. La edad fue significativamente mayor entre los receptores de injertos octogenarios, no observando diferencias significativas en cuanto a la etiología de la hepatopatía, aunque la frecuencia de hepatocarcinoma, cirrosis por VHC y etílica fueron más frecuentes en este mismo grupo.

4. No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las características técnicas de la cirugía y de la inmunosupresión, observando una estancia significativamente mayor en UCI (2 días) en el grupo de receptores de injertos octogenarios.

5. En cuanto a la evolución analítica pos-TH, la albúmina sérica y la actividad de protrombina se recuperaron más lentamente entre los receptores de los injertos octogenarios, siendo inexistentes las diferencias al cabo del mes.

6. La tasa de rechazo agudo fue superior entre los receptores de injertos más jóvenes alcanzando la significación al considerar la frecuencia del grado 2.

7. Las tasas de complicaciones biliares y vasculares, reintervenciones, retrasplante, recidiva del VHC, tumores *de novo* y recidiva de CHC fueron similares en ambos grupos, observando una incidencia significativamente mayor de complicaciones renales entre los receptores de injertos octogenarios

8. No se observaron diferencias significativas entre los grupos al comparar las supervivencias del enfermo o del injerto, incluso al considerar los pacientes con VHC, quizás por la limitación de la muestra.

9. En el análisis multivariable se detecta que el ACVA como causa de éxitus del donante, la macroesteatosis moderada del injerto, la indicación de CHC, el tiempo prolongado en UCI del receptor y los niveles de bilirrubina pre-TH y al tercer día del TH, la actividad de protrombina a la semana y la GOT al tercer día, influyeron de forma independiente sobre la mortalidad del paciente.

10.- En el análisis multivariable, además de las variables referidas, se observa que la indicación cirrosis VHC y actividad de protrombina al primer día también influyen de forma independiente sobre la supervivencia del injerto.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Starzl TE, Groth CG, Bretschneider L, et al. Orthotopic homotransplantations of the human liver. *Ann Surg* 1968; 168:392
2. Calne RY, Rolles K, Thiru S, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 patients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreas and 2 livers. *Lancet* 1979; 2:1033.
3. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW Jr, et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158:223.
4. Stock PG, Payne WD. Liver transplantation. *Critical Care Clinics* 1990;6:911
5. Bismuth H. The need for a consensus agreement on indications of liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20:1S.
6. Sanal MG. Future of liver transplantation: non-human primates for patient. Specific organs from induced pluripotent stem cells. *World J Gastroenterol* 2011; 17:3684.
7. Jiménez-Romero C, Clemares M, Manrique A, García-Sesma A, Calvo J, Moreno E. Long-term results using old liver grafts for transplantation: sexagenarian versus liver donors older than 70 years. *World J Surg* 2013;37:2211.
8. Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH). Registro Español de T. Hepático. Memoria 2014.: <http://www.sethepatico.org/memgenRETH.php>
9. Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Dossier hepático. Año 2014. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/paginas/memorias.aspx>
10. Trotter J. Selection of donors and recipients for living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6:S52
11. Renz JF, Kin C, Kinkhabwala M et al. Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient access to liver transplantation. *Ann Surg* 2005; 242:556.
12. New York State Department of Health Workgroup. Workgroup on expanded criteria organs for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11:1184.
13. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Greshman JL et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006;6:783.
14. Hornboll O, Olsen TS. Fatty changes in the liver: the relation to age, overweight and diabetes mellitus. *Acta Pathol Microbiol Immunol*

- Scand1982; 90:199.
15. Imber CJ, St Peter SD, Handa A et al. Hepatic steatosis and its relationship to transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8:415.
 16. Adam R, Reynes M, Johann M et al. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:1538.
 17. Ureña MA, Colina F, Moreno E et al. Hepatic steatosis in liver transplant donors: common feature of donor population? *World J Surg* 1998; 22:837.
 18. Ureña MA, Colina F, Moreno E, et al. Assessing risk of the use of livers with macro and microsteatosis in a liver transplant program. *Transplant Proc* 1998; 30:3288.
 19. Deroose JP, Kazemier G, Zondervan P et al. Hepatic steatosis is not always a contraindication for cadaveric liver transplantation. *HPB* 2011;13:417.
 20. Spitzer AL, Lao OB, Dick AA et al. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transpl* 2010;16:874.
 21. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP et al. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20:829.
 22. Selzner M, Clavien PA. Fatty liver in liver transplantation and surgery. *Semin Liver Dis* 2001; 21:105.
 23. Briceño J, Padillo J, Rufian S et al. Assignment of steatotic livers by the Mayo model for end-stage liver disease. *Transpl Int* 2005; 18:577.
 24. Vargas HE, Laskus T, Wang LF et al. Outcome of liver transplantation in hepatitis C virus infected patients who received hepatitis C virus infected grafts. *Gastroenterol* 1999; 117:149.
 25. Marroquin CE, Marino G, Kuo PC et al. Transplantation of hepatitis C positive patients is equivalent to transplantation hepatitis C negative livers. *Liver Transpl* 2001; 7:762.
 26. Álvaro E, Abradelo M, Fuertes A et al. Liver transplantation from anti-hepatitis C virus-positive donors: our experience. *Transplant Proc* 2012; 44:1475.
 27. Prieto M, Pareja E, Moya A et al. Optimización del donante marginal: donantes con serología positiva para el VHC y donantes con anticuerpos contra el antígeno del core del VHB. *Med Clin Monogr (Barc)*

- 2006; 7:37.
28. Prieto M, Gomez MD, Berenguer M et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl* 2001; 7:51.
 29. Loggi E, Micco E, Ercolani G et al. Liver transplantation from hepatitis B surface antigen positive donors: A safe way to expand the donor pool. *J Hepatol* 2012; 56:579.
 30. Moore EE, Shackford SR, Patcher HL. Organ injury scale: spleen, liver and kidney. *J Trauma* 1989; 29:1660.
 31. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G et al. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation) a new method in the further development of segmental liver transplantation. *Langenbecks Arch Chir* 1988; 373:127.
 32. Bismuth H, Morino M, Castaing D et al. Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver. *Br J Surg* 1989; 76:722.
 33. Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR et al. Transplantation of two patients with one liver. Analysis of a preliminary experience with split-liver grafting. *Ann Surg* 1990; 212:14.
 34. Otte JB, de Ville de Goyet J, Alberti D et al. The concept and technique of the split liver in clinical transplantation. *Surgery* 1990; 107:605.
 35. Cardillo M, De Fazio N, Pedotti P et al. NITp Liver Transplantation Working Group: Split and whole liver transplantation outcomes: a comparative cohort study. *Liver Transpl* 2006; 12:402.
 36. Renz JF, Emond JC, Yersiz H et al. Split-liver transplantation in the United States: outcomes of a national survey. *Ann Surg* 2004; 239:172.
 37. Broering DC, Schulte J, Rogiers X. Consequences of anatomy on split liver transplantation. En: Rogiers X, Bismuth H, Busutill R, eds. *Split liver transplantation. Theoretical and practical aspects*. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2002:46.
 38. Yersiz H, Renz JF, Farmer DG et al. One hundred in situ split liver transplantations: a single center experience. *Ann Surg* 2003; 238:496.
 39. Giacomoni A, Lauterio A, Donadon M et al. Should we still offer split liver transplantation for 2 adult recipients? *Liver Transpl* 2008; 14:999.
 40. Quintini C, Aucejo F, Miller CM. Split liver transplantation: will it ever yield

- grafts for two adults? Liver Transpl 2008; 14:919.
41. Rogiers X, Sieders E. Split liver transplantation: an underused resource in liver transplantation. Transplantation 2008; 86:493.
 42. Lo CM, Fan ST, Liu CL, et al. Extending the limit on the size of adult recipient in living donor liver transplantation using extended right lobe graft. Transplantation 1997; 63: 1524.
 43. Wachs ME, Bak TE, Karrer FM, et al. Adult living donor liver transplantation using a right hepatic lobe. Transplantation 1998; 66: 1313
 44. Strong RW, Lynch SV, Ong TH et al. Successful transplantation from a living donor to her son. N Engl J Med 1990; 332: 1505
 45. Broelsch C, Whitington P, Emond J et al. Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results. Ann Surg 1991;241:428.
 46. Brown RS, Russo MW, Lai M et al. A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. N Engl J Med 2003; 348:818.
 47. Annual Report of the US Scientific Registry for Organ Transplantation and the Organ Procurement and Transplantation Network 2008. Disponible en: http://www.optn.org/transplant.hrsa.gov/ar2009/ar_archives.htm
 48. Higashiyama H, Yamaguchi T, Mori K et al. Graft size assessment by preoperative computed tomography in living related partial liver transplantation. Br J Surg 1993; 80:489.
 49. Cheng YF, Chen CL, Huang TL et al. Single imaging modality evaluation of living donors in liver transplantation: magnetic resonance imaging. Transplantation 2001; 72:1527.
 50. Mortelet KJ, Cantisani V, Troisi R et al. Preoperative liver donor evaluation: imaging and pitfalls. Liver Transpl 2003; 9:6.
 51. Brandhagen D, Fidler J, Rosen C. Evaluation of the donor liver for living donor liver transplantation. Liver Transpl 2003; 9:16.
 52. OPTN/SRTR 2007. En: <http://www.optn.org/latestdata/rptdata.asp>
 53. European Liver Transplantation Registry del 2009. Disponible en: <http://eltr.org/publi/docdown.php3>
 54. Schmeding M, Neumann UP, Puhl G et al. Hepatitis C recurrence and fibrosis progression are not increased after living donor liver transplantation: a single-center study of 289 patients. Liver Transpl 2007; 13:687.

55. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35:519.
56. Lo CM, Fan ST, Liu CL et al. The role and limitation of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10:440.
57. Todo S, Furukawa H. Living donor liver transplantation for adults patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg* 2004; 10:440.
58. Francuelo A, Paraluppi G, Romagnoli R et al. Severe course of primary hiperoxaluria and renal after domino hepatic transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5:2324.
59. Munar-Ques M. Polineuropatía amiloidótica familiar. *Med Clin (Bar)* 2003; 121:100.
60. Stangou AJ, Heaton ND. Transmission of systemic transthyretin amyloidosis by means of domino liver transplantation. *N Engl J Med* 2005; 352:2356.
61. Goto T, Yamashita, Ubeda M et al. Iatrogenic amyloid neuropathy in a japanese patient after sequential liver transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:2512.
62. Results from the Domino Liver Transplant Registry 2009. Disponible en: http://www.fapwtr.org/ram_domino.htm
63. Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA et al. Homotransplantation of the liver. *Transplantation* 1995; 27:2893.
64. Daemen JW, Kootstra G, Wijnen RM et al. Non-heart-beating donors: the Maastricht experience. *Clin Transpl* 1994; 303.
65. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non.heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995; 27:2893.
66. Reich DJ, Mulligan DC, Abt PL et al. ASTS recommended practice guidelines for controlled donation after cardiac death organ procurement and transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9:2004.
67. Selck FW, Grossman EB, Ratner LE et al. Utilization, outcomes, and retransplantation of liver allografts from donation after cardiac death: implications for further expansion of the deceased-donor pool. *Ann Surg* 2008;248:599.
68. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of risk factors and long-term outcomes from a single center. *Ann Surg*

- 2011;253:817.
69. Merion RM, Pelletier SJ, Goodrich N et al. Donation after cardiac death as a strategy to increase deceased donor liver availability. *Ann Surg* 2006;244:555.
 70. Mateo R, Cho Y, Singh G et al. Risk factors for graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of OPTN/UNOS data. *Am J Transplant* 2006; 6:791.
 71. Fondevila C, Hessheimer AJ, Ruiz A et al. Liver transplant using donors after unexpected cardiac death: novel preservation protocol and acceptance criteria. *Am J Transplant* 2007; 7: 1849.
 72. Jimenez-Galanes S, Meneu-Diaz MJ, Elola-Olaso AM, et al. Liver transplantation using uncontrolled nonheart-beating donors under normothermic extracorporeal membrane oxygenation. *Liver Transpl* 2009;15:1110.
 73. Grewal HP, Willingham DL, Nguyen J et al. Liver transplantation using controlled donation after cardiac death donors: an analysis of a large single-center experience. *Liver Transpl* 2009; 15:1028.
 74. Hong JC, Yersiz H, Kositamongkol P et al. Liver transplantation using organ donation after cardiac death: a clinical predictive index for graft failure-free survival. *Arch Surg* 2011; 146: 1017.
 75. Monbaliu D, Pirenne J, Talbot D. Liver transplantation using donation after cardiac death donors. *J Hepatol* 2012; 56: 474.
 76. Domínguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H et al. Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transpl Int* 2011; 24:676.
 77. Gampertz H. On the nature of the function expressive of the law of human mortality and a new model of determining life contingencies. *Philos Trans Royal Soc Lond* 1825; 115:513.
 78. The Aging of Populations and its Economic and Social Implications. *Estudios de población*, No. 26. Publicación de las Naciones Unidas, número de venta 1956.XIII.6.
 79. *Populations Aging 1999*. Publicación de las Naciones Unidas, número de venta E.99.XIII.11.
 80. Shock NW. Normal human aging: the Baltimore longitudinal study of aging. US department of health and human service. 1984. Washington DC

81. Strehler BL. Time, cells and aging. 2nd ed Academic Press 1977. New York.
82. Bjorksten J. Cross-linkage and the aging process. Rothstein M, ed. Theoretical aspects of aging. New York: Academic press 1974. Kohn RR. Aging of animals: possible mechanisms. Principles of mammalian aging. 2nd ed Prentice-hall 1978. New York: Englewood cliffs.
83. Herbig V, Ferrerira, Condell L et al. Cellular senescence in aging primates. *Science* 2006; 311:125.
84. Jeyapalan JC, Ferrerira M, Sedivy JM et al. Accumulation of senescent cells in mitotic tissue of aging primates. *Mech Ageing Dev* 2007; 128:36.
85. Finch CE. Introduction: definitions and concepts. Longevity, senescence and the genome 1990. University of Chicago. Press Chicago.
86. Schneider EL. Handbook of the biology of aging. 4th ed 1996. Academic Press. San Diego.
87. Shock NW et al. Longitudinal studies of aging in humans. Finch CE, Schneider EL (ed) Handbook of the biology of aging. 2nd ed. New York: Van Reinhold 1989.
88. Dorshkind K, Montecino-Rodriguez E, Signer RA et al. The aging immune system: is it ever too old to become Young again? *Nat Rev Immunol* 2009; 9:57.
89. Rosenberg HM. Births and deaths in United States 1995. *Mon Vital Stat Rep* 1996; 45:31.
90. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004; 56:163.
91. Tauchi H, Sato T. Effect of environmental conditions upon age changes in the human liver. *Mench Ageing Dev* 1970; 16:368.
92. Schmucker DL. Aging and the liver: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998; 53:315.
93. Hall KE, Proctor DD, Fisher L et al. American gastroenterological association future trends committee report: effects of aging of the population on gastroenterology practice, education, and research. *Gastroenterol* 2005; 129:1305.
94. Findor J, Pérez V, Igarúa EB et al. Structure and ultrastructure of the liver in aged people. *Acta Hepatogastroenterol* 1973; 20:200.
95. Anantharaju A, Feller A, Chedid A. Aging Liver. A review. *Gerontology* 2002; 48:343.

96. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O et al. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61:331.
97. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38:843.
98. Froom P, Miron E, Barak M. Oral anticoagulants in the elderly. *Br J Haematol* 2003; 120:526.
99. Valdivieso V, Palma R, Wünkhaus R, et al. Effect of aging on biliary lipid composition and bile acid metabolism in normal Chilean women. *Gastroenterology* 1978; 74:871.
100. Durand F, Renz JF, Alkofer B, et al. Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:1694.
101. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation: a multivariate analysis. *Transplantation* 1993;55:807.
102. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transplant* 2003;9:651.
103. Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA et al. The use of marginal donors for liver transplantation. A retrospective study of 365 liver donors. *Transplantation* 1992; 53:383.
104. Mirza DF, Gunson BK, Da Silva RF, et al. Policies in European marginal quality donor livers. *Lancet* 1994;344:1480.
105. Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single center experience in over 1000 liver transplants. *Ann Surg* 2006; 243:748.
106. Briceño J, Solórzano G, Pera C. A proposal for scoring marginal liver grafts. *Transpl Int* 2000;13 (Suppl 1):S249.
107. Emre S, Schwartz ME, Altaca G et al. Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years. *Transplantation* 1996; 62:62
108. Nardo B, Masetti M, Urbani L et al. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am J Transplant* 2004; 4:1139.
109. Gastaca M, Valdivieso A, Pijoan J, et al. Donors older than 70 years in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3851.
110. Kim DY, Cauduro SP, Bohorquez HE et al. Routine use of livers from

- deceased donors older than 70: is it justified? *Transplant Int* 2005;18:73.
111. Briceño J, Marchal T, Padillo J, Solórzano G, Pera C. Influence of marginal donors on liver preservation injury. *Transplantation* 2002; 74:522.
 112. Busuttil RW, Shaked A, Millis JM, et al. One thousand liver transplants. The lessons learned. *Ann Surg* 1994;219:490.
 113. Darius T, Monbaliu D, Jochmans I et al. Septuagenarian and octogenarian donors provide excellent liver grafts for transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44:2861
 114. Novitzky D, Cooper DKC, Wicomb WN. Endocrine changes and metabolic responses. *Transplant Proc* 1988;20(Suppl 7):33.
 115. Greig PD, Forster J, Superina RA, et al. Donor-specific factors predict Graft function following liver transplantation. *Transplant Proc* 1990;22:2072.
 116. Cescon M, Grazi GL, Cucchetti A et al. Improving the Outcome of Liver Transplantation with Very Old Donors with Updated Selection and Management Criteria. *Liver Transpl* 2008; 14:672.
 117. Fouzas I, Sgourakis G, Nowak KM, Lang H, Cicinnati VR, Molmenti EP, et al. Liver transplantation with grafts from septuagenarians. *Transplant Proc* 2008; 40:3198.
 118. Lai Q, Melandro F, Levi Sandri GB, et al. Use of elderly donors for liver transplantation: has the limit been reached ? *J Gastrointestinal Liver Dis* 2011;20:383.
 119. Thorsen T, Aandahl EM, Bennet W, et al. Transplantation with livers from deceased donors older than 75 years. *Transplantation* 2015; (in Press)
 120. Avolio AW, Agnes S, Magalini SC, Foco M, Castagneto M. Importance of donor blood chemistry data (AST, serum sodium) in predicting liver transplant outcome. *Transplant Proc* 1991;23:2451.
 121. González FX, Rimola A, Grande L, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology* 1994;20:565.
 122. Figueras J, Busquets J, Grande L, et al. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. *Transplantation* 1996;61:410.
 123. Klintmalm GBC. The liver donor: especial considerations. *Transplant Proc* 1988;20(Suppl 7):9-11.

124. Jiménez C, Moreno E, Colina F, et al. Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation* 1999; 68:572-76.
125. Markin RS, Wisecarver JL, Radio SJ, et al. Frozen section evaluation of donor livers before transplantation. *Transplantation* 1993;56:1403.
126. Karayalcin K, Mirza DF, Harrison RF, et al. The role of dynamic and morphological studies in the assessment of potential liver donors. *Transplantation* 1994;57:1323.
127. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, et al. The predictive value of donor liver biopsies on the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991;51:157.
128. Fishbein TM, Fiel MI, Emre S, Cubukcu O, et al. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation* 1997;64:248.
129. López-Navidad A, Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin Transplant* 2003;17:308.
130. Verran D, Kusyk T, Painter D, et al. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9:500.
131. Cucchetti A, Vivarelli M, Ravaioli M, et al. Assessment of donor steatosis in liver transplantation : is it possible without liver biopsy? *Clin Transplant* 2009;23:519.
132. Adam R, Sánchez C, Astarcioglu I, Bismuth H. Deleterious effect of extended cold ischemia time on the posttransplant outcome of old livers, *Transplant Proc* 1995;27:1181.
133. Moreno C, Jiménez C, Moreno E, et al. Disfunción primaria del injerto en el trasplante hepático ¿Es posible predecir esta complicación? *Rev Esp Enferm Dig* 1999;91:401.
134. McCormack L, Petowsky H, Jochun W, et al. Use of severely steatotic grafts in liver transplantation. A matched case-control study. *Ann Surg* 2007;246: 940.
135. Nocito A, El-Bardy AM, Clavien PA. When is steatosis too much for transplantation? *J Hepatol* 2006;45:494.
136. Cescon M, Grazi GL, Ercolani G, et al. Long-term survival of recipients of liver grafts from donors older than 80 years: it is achievable? *Liver Transpl*

- 2003;9:1174.
137. Zapletal CH, Faust D, Wullstein C, et al. Does the liver ever age ? Results of liver transplantation with donors above 80 years of age. *Transplant Proc* 2005;37:1182.
 138. Petridis I, Gruttaduria S, Nadalin S, et al. Liver transplantation using donors older than 80 years: a single-center experience. *Transplant Proc* 2008;40:1976.
 139. Singhal A, Sezginsoy B, Ghuloom AE, Hutchinson IV, Cho YW, Jabbour N. Orthotopic liver transplant using allografts from geriatric population in the United States: is there any age limit? *Exp Clin Transplant* 2010;8:196.
 140. Martins PN, Chang S, Mahadevapa B, Martins AB, Sheiner P. Liver grafts From selected older donors do not have significantly more ischemia reperfusion injury. *HPB* 2011;13:212.
 141. Yersiz H, Shaked A, Olthoff K, Imagawa D, Shackleton C, Martin P, Busuttil RW. Correlation between donor age and the pattern of liver graft recovery after transplantation. *Transplantation* 1995; 60:790.
 142. Wall WJ. Predicting outcome after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999;5:458.
 143. Cassuto JR, Patel SA, Tsoulfas G, Orloff MS, Abt PL. The cumulative effects of cold ischemia time and older donor age on liver graft survival. *J Surg Research* 2008;148:38.
 144. Piratvisuth T, Tredger JM, Hayllar KA, Williams R. Contribution of true cold and rewarming ischemia times to factors determining outcome after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1995;1:296.
 145. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001;7:567.
 146. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464.
 147. Burra P, Porte RJ. Should donors and recipients be matched in liver transplantation? *J Hepatol* 2006;45:488.
 148. Avolio AW, Nardo B, Agnes S, Montalti R, Pepe G, Cavallari A, Castagneto M. The mismatch choice in liver transplantation: a suggestion for the selection of the recipient in relation to the characteristics of the donor. *Transplant Proc* 2005;37:2584.

149. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002;36:202.
150. Wali M, Harrison RF, Gow PJ, Mutimer D. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 2002;51:248.
151. Russo MW, Galanko JA, Zacks SL, Beavers KL, Fried MW, Shrestha R. Impact of donor age and year of transplant on graft survival in liver transplant recipients with chronic hepatitis C. *Am J Transplant* 2004;4:1133.
152. Lake JR, Shorr JS, Steffen BJ, Chu AH, Gordon RD, Wiessner RH. Differential effects of donor age in liver transplant recipients infected with hepatitis B, hepatitis C and without viral hepatitis. *Am J Transplant* 2005; 5:549.
153. Condrón SL, Heneghan MA, Patel K, Dev K, McHutchison JG, Muir AJ. Effect of donor age on survival of liver transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Transplantation* 2005; 80:145.
154. Mutimer DL, Gunson B, Chen J, et al. Impact of donor age and year of transplantation on graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C virus. *Transplantation* 2006;81:7.
155. Iacob S, Cicinnati VR, Hilgard P, et al. Predictors of graft and patient Survival in hepatitis C virus (HCV) recipients: model to predict HCV cirrhosis after liver transplantation. *Transplantation* 2007;84:56.
156. Doyle M, Anderson C, Vachharajani N, et al. Liver transplantation for hepatitis C virus. Effect of using older donor grafts on short- and medium-term survival. *Arch Surg* 2008;143:679.
157. Borchert DH, Glanemann M, Mogl M, Langrehr, Neuhaus P. Adult liver transplantation using liver grafts from donors over 70 years of age. *Transplant Proc* 2005;37:1186.
158. Faber W, Seehofer D, Puhl G, et al. Donor age does not influence 12-month outcome after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2011; 3789.
159. Winger DJ, Sponsilli EE. Concentrations of serum protein fractions in white women: effects of age, weight, smoking, tonsillectomy and other factors. *Clin Chem* 1977;23:1310.
160. Shepherd AM, Hewick DS, Moreland TA, Stevenson IH. Age as a determinant of sensitivity to warfarin. *Br J Pharmacol* 1977;4:315.

161. Stewart ZA, Locke JE, Segev DL, et al. Increased risk of graft loss from hepatic artery thrombosis after liver transplantation with older donors. *Liver Transpl* 2009;15:1688.
162. Cescon M, Zanello M, Grazi GL, et al. Impact of very advanced donor age on hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation* 2011;92:439.
163. Washburn WK, Johnson LB, Lewis WD, Jenkins RL. Graft function and outcome of older (≥ 60 years) donor livers. *Transplantation* 1996; 61:1062.
164. Marino IR, Doyle HR, Doria C, et al. Outcome of liver transplantation using donors 60 to 79 years of age. *Transplant Proc* 1995; 27:1184.
165. Grande L, Rull A, Rimola A, et al. Outcome of patients undergoing orthotopic liver transplantation with elderly donors (over 60 years). *Transplant Proc* 1997;29:3289.
166. Rodríguez F, Jiménez C, Romano D, et al. Orthotopic liver transplantation with 100 hepatic allografts from donors over 60 years old. *Transplant Proc* 2002; 34:233.
167. Anderson CD, Vachharajani N, Doyle M, et al. Advanced donor age alone does not affect patient or graft survival after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2008;207:847.
168. Markmann JF, Markmann JW, Markmann DA, et al. Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. *Transplantation* 2001; 72:1113.
169. Rull R, Vidal O, Momblan D, et al. Evaluation of potential liver donors: limits imposed by donor variables in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9:389.
170. Rauchfuss F, Voigt R, Dittmar Y, Heise M, Settmacher U. Liver transplantation utilizing old donor organs: a German single-center experience. *Transplant Proc* 2010;42:175.
171. Sampedro B, Cabezas J, Fábrega E, Casafont F, Pons-Romero F. Liver transplantation with donors older than 75 years. *Transplant Proc* 2011;43:679.
172. Paterno F, Wima K, Hoehn RS, et al. Use of elderly allografts in liver transplantation. *Transplantation* 2015 (in press)
173. Busquets J, Xiol X, Figueras J, et al. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on

- subsequent patient and graft survival. *Transplantation* 2001; 71:1765.
174. Chedid MF, Rosen CB, Nyberg SL, Heimbach JK. Excellent long-term patient and graft survival are possible with appropriate use of livers from deceased septuagenarian and octogenarian donors. *HPB* 2014;16:852.
 175. Jiménez C, Caso O, Cambra F, et al. Using old liver grafts for liver transplantation: Where are the limits? *World J Gastroenterol* 2014;20:10691.
 176. Segev DL, Maley WR, Simpkins CE, et al. Minimizing risk associated with elderly liver donors by matching to preferred recipients. *Hepatology* 2007;46:1907.
 177. Wall W, Grant D, Roy A, Asfar S, Block. Elderly liver donor. *Lancet* 1993;341:121
 178. Ghinolfi D, Marti J, De Simone P, et al. Use of octogenarian donors for liver transplantation: a survival analysis. *Am J Transplant* 2014;14:2062.
 179. Romagnoli J, Urbani L, Catalano G, et al. Liver transplantation using a 93-year-old donor. *Transplant Proc* 2001;33:3797.
 180. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Corti B, Pinna AD. Successful liver transplantation from a 95-year old donor to a patient with MELD score 36 and delayed graft arterialization. *Am J Transplant* 2008;8:725.
 181. Karpen SJ. Growing old gracefully: caring for the 90-year-old liver in the 40-year-old transplant recipient. *Hepatology* 2010;51:364.
 182. Watt KD, Lyden ER, Gulizia JM, McCashland TM. Recurrent hepatitis C posttransplant: early preservation injury may predict poor outcome. *Liver Transpl* 2006;12:134:139.
 183. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. En: Popper H, Schaffner F, eds. *Progress in Liver Diseases*. New York: Grune & Stratton, 1970: 282.
 184. Ascher NL, Lake JR, Emond JC et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Arch Surg* 1993; 128:677.
 185. Ostapowicz GA, Fontana RJ, Schiodt FV et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137:947.
 186. Shakil A, Kramer D, Mazariegos G et al. Acute liver failure: clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria. *Liver Transpl* 2000;6:163.

187. Schmidt LE, Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002; 36:659.
188. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D et al. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 2002; 359:558.
189. Bernuau J, Samuel D, Durand F, et al. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V below 50% of normal: a prospective study. *Hepatology* 1991; 14:49A.
190. O'Grady. Liver transplantation for acute liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 27.
191. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary Sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. *J Hepatology* 2012;56: 1181.
192. Esquivel CO, Marsh JW, Van Thiel DH. Liver transplantation for chronic cholestatic liver disease in adults and children. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:145.
193. Strasser S, Sheil AG, Gallagher ND et al. Liver transplantation for Primary sclerosing cholangitis versus primary biliary cirrhosis: a comparison of complications and outcome. *J Gastroenterol Hepatology* 1993; 8:238.
194. Sebagh M, Farges O, Dubel L et al. Recurrence features predictive of recurrence of primary biliary cirrhosis after transplantation. *Transplantation* 1998; 65:1328.
195. Carbone M, Neuberger J. Liver transplantation in PBC and PSC: indications and disease recurrence. *Clin Res Hepatology Gastroenterol* 2011; 35:446.
196. Patkowski W, Skalski M, Zieniewicz K et al. Orthotopic liver transplantation for cholestatic diseases. *Hepatogastroenterology* 2010; 57:605.
197. Ludwig L, Barham SS, Larusso NF et al. Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hepatology* 1981; 1:632.
198. Goss JA, Shackleton CR, Farmer DG et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Ann Surg* 1997; 225:472.
199. Collier NA, Armitage NCM, Hadjis NS et al. Surgical approaches in primary sclerosing cholangitis. *Aust N Z J Surg* 1985; 55:437.

200. Tischendorf JJ, Hecker H, Meier PN et al. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 107.
201. Petrowsky H, Hong JC. Current surgical management of hilar and intrahepatic cholangiocarcinoma: the role of resection and orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41:4023.
202. Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:1.
203. Wiessner RH, Grambsch PM, Dickson ER et al. Primary Sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989; 10: 430.
204. Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2012;57:167.
205. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H et al. Aging of Hepatitis C Virus (HCV) Infected Persons in the United States: A Multiple Cohort Model of HCV Prevalence and Disease Progression. *Gastroenterology* 2010;138:513.
206. Rodriguez-Luna H, Douglas DD. Natural history of hepatitis C following liver transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:363.
207. Gane E. The natural history and outcome of liver transplantation in Hepatitis C virus-infected recipients. *Liver Transpl* 2003; 9:S28.
208. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122:889.
209. Berenguer M. Management of hepatitis C virus in the transplant patient. *Clin Liver Dis* 2007; 11:355.
210. Charlton M, Ruppert K, Belle SH et al. Longterm results and modeling to predict outcomes in recipients with HCV infection: results of the NIDDK liver transplantation database. *Liver Transpl* 2004; 10:1120.
211. McCashland T, Watt K, Lyden E et al. Retransplantation for hepatitis C: results of a U.S. multicenter retransplant study. *Liver Transpl* 2007; 13:1246.
212. Pascarella S, Negro F. Hepatitis D an update. *Liver Int* 2011; 31:7.
213. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease.

- European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2012; 57:399.
214. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB et al. International autoimmune Hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999; 31:929.
215. Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ et al. Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. Clin Transplant 2004; 18:62.
216. Majno PE, Sarasin FP, Mentha G et al. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: an outcome-oriented decision analysis. Hepatology 2000; 31:899.
217. Bismuth H, Chiche L, Adam R et al. Surgical treatment of Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: liver resection or transplantation? Transplant Proc 1993;25:1066.
218. Llovet JM, Bruix J, Fuster J et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. Hepatology 1998; 27:1572.
219. Sala M, Fuster J, Llovet JM et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. Liver Transpl 2004; 10:1294.
220. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol 2009; 10:35.
221. Onaca N, Davis GL, Goldstein RM et al. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation. Liver Transpl 2007; 13:391.
222. Volk ML, Vijan S, Marrero JA. A novel model measuring the harm of transplanting hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. Am J Transplant 2008; 8:839.
223. Bruix J, Sherman M. AASLD Practice Guideline. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. Hepatology 2011; 3:1.
224. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. Semin Liver Dis 2004; 24:115.
225. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection

- for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992; 215:31.
226. Tan JC, Coburn NG, Baxter NN, et al. Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma - a population based study. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:600.
227. Grossman EJ, Millis JM. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy: indications, limitations, and analysis of the current literature. *Liver Transpl* 2010; 16:930.
228. De Vreede I, Steers JL, Burch PA, et al. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2000; 6:309.
229. Gores GJ, Heimbach JK, Rosen CB. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancies. *Liver Transpl* 2010; 16:S22.
230. Gelin M, Van de Stadt J, Rickaert F et al. Epitheloid hemangioendothelioma of the liver following contact with vinyl chloride. *J Hepatol* 1989; 8: 99.
231. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. A 31-case French multicentric report. *Ann Surg* 1997; 225:355.
232. Van Vilsteren FG, Baskin-Bey ES, Nagorney DM et al. Liver Transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine cancers: defining selection criteria to improve survival. *Liver Transpl* 2006;12:448.
233. Strosberg JR, Cheema A, Kvols LK et al. A review of systemic and liver directed therapy for metastatic neuroendocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. *Cancer Control* 2011; 18:127.
234. Haring TR, Nguyen NTN, Goss JA et al. Treatment of liver metastases In patients with neuroendocrine tumours: a comprehensive review. *Int J Hepatol* 2011; 154:541.
235. Esquivel CO, Marino IR, Fiovaranti V et al. Liver transplantation for metabolic disease of the liver. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:167.
236. Ponfret EA, Lewis WD, Jenkins RL et al. Effect of orthotopic liver transplantation on the progression of familial amyloidotic polyneuropathy. *Transplantation* 1998; 65:918.
237. D'Alessandro AM, Ploeg R, Knechtle et al. Retransplantation of the liver. A seven year experience. *Transplantation* 1993; 55:1083.
238. Everhart JE, Beresford TP. Liver transplantation for alcoholic liver disease: a

- survey of transplantation programs in the United States. *Liver Transpl Surg* 1997; 3:220.
239. Neuberger J, Schulz KH, Day C et al. Transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002; 36:130.
 240. Castel H, Moreno C, Antonini T et al. Early transplantation improves survival of non responder to steroids in severe alcoholic hepatitis: a challenge to the 6 months rule of abstinence. *Hepatology* 2009; 4:307A.
 241. Halff G, Todo S, Tzakis A, et al. Liver transplantation for the Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg* 1990; 211:43.
 242. Vauthey JN, Maddern GJ, Blumgart LH. Adult polycystic disease of the liver. *Br J Surg* 1991; 78:524.
 243. Moreno E, García I, Gómez R, et al. Successful liver transplantation during pregnancy (first clinical report). *Transplantation* 1991; 52: 923.
 244. Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clinic Proc* 1997; 72:44.
 245. Alqahtani SA. Update in liver transplantation. *Discov Med* 2012; 14:133.
 246. Manzanet G, Sanjuán F, Orbis P et al. Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Liver Transpl* 2001; 7:125.
 247. Ahmed A, Keeffe EB. Current indications and contraindications for liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2007; 11:227.
 248. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology* 2002; 35:105.
 249. Mandell MS, Zimmerman M, Campsen J et al. Bariatric surgery in liver transplant patients: weighing the evidence. *Obes Surg* 2008; 18:1515.
 250. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124:91.
 251. U.S department of health and human services. Organ procurement and transplantation network. MELD calculator. Disponible en: <http://optn.transplant.hrsa.gov/resources/MeldPeldCalculator.asp>
 252. Murray KF, Carithers RL Jr. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41:1407.
 253. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006; 130:1652.

254. Wiesner R, Lake JR, Freeman RB, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines. *Liver Transpl* 2006; 12: S85.
255. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, et al. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant* 2009; 9:18.
256. Jiménez C, Clemares M, Manrique A, Moreno E. Concepto de donante marginal. Edad del donante en el trasplante hepático ¿Cómo condiciona? *Med Clin Monogr (Barc)* 2006;7:3.
257. Dirican A, Soyer V, Koc S, et al. Liver transplantation with livers from octogenarians and a nonagenarian. *Transplant Proc* 2015;47:1323.
258. Briceño J, Pera-Rojas C, Lluch M, et al. Intraoperative assessment of liver transplantation with marginal liver grafts. *Transplant Proc* 2001;33:903.
259. Machicao VI, Bonatti H, Krishna M, et al. Donor age affects fibrosis progression and graft survival after liver transplantation for hepatitis C. *Transplantation* 2004;77:84.
260. Reese PP, Sonowane SB, Thomasson A, Yeh H, Markmann JF. Donor age and cold ischemia interact to produce inferior 90-day liver allograft survival. *Transplantation* 2008; 85:1737.
261. Jiménez C, Justo I, Cambra F, et al. Incidence, risk factors and outcome of *de novo* tumors in liver transplant recipients focusing on alcoholic cirrhosis. *World J Hepatol* 2015;7:942.
262. Jiménez C, Manrique A, Marqués E, et al. Incidence and risk factors for the development of lung tumors after liver transplantation. *Transpl Int* 2007;20:57.